

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**Departamento de Medicina**



**TESIS DOCTORAL**

**Estudio de la densidad mineral ósea, microarquitectura  
trabecular y marcadores de remodelado óseo en pacientes con  
carcinoma diferenciado de tiroides a largo plazo**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**PRESENTADA POR**

**Luisa de Mingo Domínguez**

**Directores**

**Federico Hawkins Carranza  
Sonsoles Guadalix Iglesias**

**Madrid 2018**

# **UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

## **FACULTAD DE MEDICINA**

DEPARTAMENTO DE MEDICINA I  
PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACION BIOMEDICA



### **ESTUDIO DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA, MICROARQUITECTURA TRABECULAR Y MARCADORES DE REMODELADO ÓSEO EN PACIENTES CON CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES A LARGO PLAZO**

**TESIS DOCTORAL**

María Luísa De Mingo Domínguez

Madrid, 2017



# **UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

## **FACULTAD DE MEDICINA**

DEPARTAMENTO DE MEDICINA I  
PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACION BIOMEDICA



### **ESTUDIO DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA, MICROARQUITECTURA TRABECULAR Y MARCADORES DE REMODELADO ÓSEO EN PACIENTES CON CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES A LARGO PLAZO**

#### **TESIS DOCTORAL**

María Luísa De Mingo Domínguez

**Director:**

Prof. Federico Hawkins Carranza

**Co-directora:**

Sonsoles Guadalix Iglesias

**Madrid, 2017**

## **ÍNDICE**

# ÍNDICE

I. Resumen.....	8
II. Summary .....	17
III. Introducción .....	26
3.1. Carcinoma diferenciado de tiroides (CDT).....	27
3.1.1. Epidemiología.....	27
3.1.2. Factores de riesgo .....	28
3.1.3. Patogénesis .....	28
3.1.4. Clínica y formas de presentación .....	28
3.1.5. Subtipos histológicos .....	29
3.1.6. Tratamiento, estadificación y riesgo recidiva/persistencia .....	32
3.1.7. Complicaciones postquirúrgicas: Hipoparatiroidismo .....	36
3.2. Fisiología ósea y osteoporosis .....	38
3.2.1. Fisiología ósea .....	38
3.2.1.1. Remodelado óseo .....	38
3.2.1.2. Marcadores de remodelado óseo .....	39
3.2.1.3. Eje paratohormona-Vitamina D y hueso .....	39
3.2.2. Osteoporosis .....	40
3.2.2.1. Definición.....	40
3.2.2.2. Diagnóstico .....	40
3.2.2.3. Tratamiento .....	41
3.3. Hormonas tiroideas y hueso .....	43
3.3.1. Mecanismo de acción de las hormonas tiroideas .....	43
3.3.2. Relación eje hipotálamo-hipófisis-hueso .....	44
3.3.3. Relación entre densidad mineral ósea y función tiroidea.....	45
IV. Objetivos.....	48
4.1. Objetivo principal .....	49
4.2. Objetivos secundarios .....	49
V. Pacientes y métodos.....	50
5.1. Tipo de estudio.....	51
5.2. Ámbito, sujetos y marco del estudio.....	51
5.3. Criterios de inclusión .....	51
5.4. Criterios de exclusión .....	52
5.5. Diseño del estudio.....	52
5.6. Recogida de datos .....	55
5.7. Medición de masa ósea .....	57
5.8. Evaluación estadística de los resultados .....	62
VI. Resultados.....	63

6.1. Antecedentes personales y variables antropométricas .....	64
6.1.1. Variables antropométricas en la primera revisión.....	65
6.1.2. Variables antropométricas en la última revisión .....	67
6.2. Características del proceso tiroideo: CDT y hormonas tiroideas .....	69
6.2.1. Carcinoma diferenciado de tiroides .....	69
6.2.2. Hormonas tiroideas .....	70
6.3. Densidad mineral ósea (DMO) .....	73
6.3.1. DMO en la muestra global .....	73
6.3.2. Estado menopáusico y DMO .....	75
6.3.3. Hipoparatiroidismo postquirúrgico (hipoPTH) y DMO.....	78
6.3.4. Valoración del estado menopáusico asociado a la situación de hipoPTH y la masa ósea.....	82
6.3.5. Supresión de TSH y DMO .....	87
6.3.5.1. Estudio transversal .....	90
6.3.5.1.1. Primera revisión .....	91
6.3.5.1.2. Última revisión .....	92
6.3.5.2. Estudio longitudinal .....	94
6.3.5.2.1. Muestra total.....	94
6.3.5.2.2. Sin hipoparatiroidismo .....	95
6.3.5.2.3. Con hipoparatiroidismo .....	97
6.3.5.2.4. Premenopáusicas .....	98
6.3.5.2.5. Premenopáusicas sin hipoparatiroidismo.....	99
6.3.5.2.6. Premenopáusicas con hipoparatiroidismo.....	100
6.3.5.2.7. Postmenopáusicas.....	100
6.3.5.2.8. Postmenopáusicas sin hipoparatiroidismo.....	101
6.3.5.2.9. Postmenopáusicas con hipoparatiroidismo.....	102
6.4. Microarquitectura ósea: Trabecular bone score (TBS) .....	104
6.4.1. TBS en la muestra total .....	104
6.4.2. TBS y estado menopáusico .....	104
6.4.3. TBS e hipoparatiroidismo .....	105
6.4.4. TBS, estado menopáusico e hipoparatiroidismo .....	105
6.4.5. TBS y supresión de TSH.....	106
6.4.5.1. Estudio transversal .....	106
6.4.5.2. Estudio longitudinal .....	108
6.4.5.2.1. Muestra total.....	108
6.4.5.2.2. Sin hipoparatiroidismo .....	108

6.4.5.2.3.	Con hipoparatiroidismo .....	109
6.4.5.2.4.	Premenopáusicas .....	109
6.4.5.2.5.	Premenopáusicas sin hipoparatiroidismo.....	109
6.4.5.2.6.	Premenopáusicas con hipoparatiroidismo.....	110
6.4.5.2.7.	Postmenopáusicas .....	110
6.4.5.2.8.	Postmenopáusicas sin hipoparatiroidismo.....	110
6.4.5.2.9.	Postmenopáusicas con hipoparatiroidismo.....	111
6.5.	Estudio en función del tiempo entre DXAs .....	112
6.6.	Índice de masa corporal (IMC) y masa ósea .....	113
6.6.1.	Muestra total .....	114
6.6.2.	IMC y estado menopáusico.....	118
6.6.2.1.	Premenopáusicas .....	118
6.6.2.2.	Postmenopáusicas .....	121
6.6.3.	IMC, estado menopáusico y situación de hipoparatiroidismo .....	124
6.6.3.1.	Premenopáusicas sin hipoparatiroidismo .....	124
6.6.3.2.	Postmenopáusicas sin hipoparatiroidismo.....	126
6.6.3.3.	Postmenopáusicas con hipoparatiroidismo.....	127
6.7.	Marcadores de remodelado óseo y perfil fosfocálcico .....	129
6.7.1.	Primera revisión .....	129
6.7.2.	Última revisión .....	130
6.8.	Correlaciones .....	136
6.8.1.	Correlaciones de las variables antropométricas .....	136
6.8.2.	Correlaciones para TSH y T4 libre .....	137
6.8.3.	Correlaciones de los marcadores de remodelado óseo y perfil fosfocálcico .....	137
6.9.	Fracturas.....	140
6.9.1.	Descriptivo.....	140
6.9.2.	Estudio longitudinal global .....	143
6.9.3.	Porcentajes de cambio según hipoparatiroidismo y fracturas .....	146
6.9.4.	Estudio longitudinal por subgrupos de supresión de TSH .....	147
6.9.5.	Marcadores de remodelado óseo según prevalencia de fractura .....	150
VII.	Discusión .....	151
VIII.	Conclusiones.....	166
IX.	Bibliografía .....	170
X.	Comunicaciones a congresos y publicación en revista.....	178



## **I. RESUMEN**

## **1. RESUMEN**

### **ESTUDIO DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA, MICROARQUITECTURA TRABECULAR Y MARCADORES DE REMODELADO ÓSEO EN PACIENTES CON CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES A LARGO PLAZO**

#### **Introducción**

Actualmente el carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) está presentando un aumento de su incidencia, pero debido a su carácter poco agresivo conlleva largas supervivencias y, por tanto, largos periodos de tiempo bajo tratamiento supresor con levotiroxina (LT4) para inducir un estado de hipertiroidismo subclínico que proteja de futuras recidivas.

Hasta la fecha, no existe consenso acerca de las consecuencias sobre la masa ósea de este hipertiroidismo subclínico inducido ya que los diferentes estudios publicados arrojan resultados contradictorios. En general, los trabajos que han intentado dar respuesta a esta problemática han contado con muestras de pacientes pequeñas y periodos de seguimiento a corto-medio plazo además de ser muy escasos los que han valorado la microarquitectura trabecular ósea (Trabecular Bone Score-TBS) o la influencia del hipoparatiroidismo postquirúrgico (hipoPTH) en este tipo de pacientes.

Nuestro trabajo es hasta la fecha, según nuestro conocimiento, el primero que unifica la valoración de los efectos del estado menopáusico, la situación de hipoparatiroidismo, los niveles de supresión de TSH y el índice de masa corporal (IMC) sobre la densidad mineral ósea (DMO) y el TBS en la mayor muestra de pacientes con el mayor periodo de seguimiento.

#### **Pacientes y métodos**

Nuestro estudio incluyó a 170 mujeres (101 postmenopáusicas y 69 premenopáusicas) con CDT atendidas en la consulta monográfica de Cáncer de tiroides del Hospital 12 de Octubre de Madrid entre los años 1992 y 2013. Fueron tratadas mediante tiroidectomía total y dosis ablativa con radioyodo en las que cumplían criterios. Se les realizó un seguimiento densitométrico obteniendo un rango de

diferencia entre la primera y última densitometría de 2-22 años (media  $12.18 \pm 6.25$  años). La DMO fue medida en columna lumbar (CL), cuello femoral (CF), cadera total (CT), radio ultradistal (RUD) y tercio distal de radio (1/3distalR). Fueron criterios de exclusión el antecedente de la toma de tratamiento antiosteoporótico o de cualquier índole que pudiera afectar a la masa ósea así como la presencia de enfermedades que pudieran afectar al metabolismo óseo. Se incluyeron mujeres con hipoPTH postquirúrgico y en cualquier estadio de enfermedad. Los grados de supresión de TSH se establecieron en fuerte ( $TSH < 0.1 \mu\text{UI/ml}$  ( $\text{mcUI/ml}$ ), moderada ( $TSH 0.1-0.5 \mu\text{UI/ml}$ ) y no supresión ( $TSH \geq 0.5 \mu\text{UI/ml}$ ) que fueron los utilizados para evaluar la evolución de la masa ósea en pacientes que se mantuvieron a lo largo del todo el estudio en el mismo nivel de supresión.

## **Objetivos**

**Principal:** Estudiar la evolución de la densidad mineral ósea y microarquitectura trabecular (TBS) en mujeres con carcinoma diferenciado de tiroides intervenido mediante tiroidectomía total y en tratamiento supresor con levotiroxina a largo plazo.

### **Secundarios:**

- Estudiar la influencia sobre la densidad mineral ósea y los marcadores de remodelado óseo del:

- Estado menopáusico
- Hipoparatiroidismo postquirúrgico
- Supresión de TSH
- Parámetros antropométricos

- Analizar la incidencia de fracturas

## **Resultados**

Al inicio del estudio de las 170 mujeres (media de edad de  $51.39 \pm 11.92$  años), 101 eran postmenopáusicas y 69 premenopáusicas.

El 90% ( $n=153$ ) tenían diagnóstico de carcinoma papilar y el 10% ( $n=17$ ) de carcinoma folicular.

El 14.71% (n=25) de las pacientes tenían hipoparatiroidismo postquirúrgico, de ellas 8 fueron premenopáusicas y 17 postmenopáusicas.

Finalizado el estudio, encontramos un porcentaje de osteoporosis en la muestra total del 34.71% y una pérdida de significativa de DMO en CF ( $0.747 \pm 0.139$  vs  $0.716 \pm 0.124$ ,  $p < 0.000$ ). Las pérdidas de DMO en CL ( $0.915 \pm 0.158$  vs  $0.908 \pm 0.144$ ,  $p = 0.405$ ) y radio ultradistal ( $0.413 \pm 0.062$  vs  $0.402 \pm 0.064$ ,  $p = 0.160$ ) no fueron significativas.

Tanto en la primera como la última revisión las mujeres postmenopáusicas (n=101) presentaron menores niveles de DMO en columna lumbar, cadera total y cuello femoral que las premenopáusicas (n=69).

Al acabar el periodo de seguimiento el grupo de premenopáusicas (n=69) presentó una disminución de la DMO a nivel de columna (porcentaje de cambio de DMO de -5.21%) y de cuello femoral (porcentaje de cambio de DMO -8.4%). Por el contrario, en el grupo de postmenopáusicas (n=101) no se produjo disminución de DMO en ninguna de las localizaciones estudiadas. Se encontraron diferencias significativas entre los porcentajes de cambio de DMO en columna entre pre y postmenopáusicas ( $-5.21 \pm 10.52$  vs  $2.51 \pm 11.71$ ,  $p < 0.000$ ).

El porcentaje de osteoporosis en el grupo de postmenopáusicas fue significativamente superior al de las premenopáusicas (42.57% frente a 23.19%,  $p = 0.01$ ).

Las mujeres pertenecientes a los grupos de premenopáusicas con hipoPTH (n=8), postmenopáusicas sin hipoPTH (n=84) y postmenopáusicas con hipoPTH (n=17) no presentaron pérdida de DMO durante el seguimiento. Las mujeres postmenopáusicas con hipoPTH ganaron DMO significativamente tanto en CL ( $0.927 \pm 0.148$  vs  $0.977 \pm 0.160$ ,  $p = 0.01$ ) como en CT ( $0.789 \pm 0.088$  vs  $0.916 \pm 0.137$ ,  $p = 0.01$ ). En cambio, las premenopáusicas sin hipoPTH perdieron DMO de forma significativa en CL ( $0.993 \pm 0.127$  vs  $0.931 \pm 0.135$ ,  $p < 0.000$ ) y en CF ( $0.805 \pm 0.133$  vs  $0.726 \pm 0.115$ ,  $p < 0.000$ ) y no significativa en CT y RUD.

Con respecto a la situación de hipoPTH, observamos que en la última revisión realizada las mujeres con hipoPTH (n=25) obtuvieron valores de DMO significativamente mayores a las mujeres sin hipoPTH (n=145) no sólo en columna sino que también en el resto de las localizaciones (cadera y radio).

Tras finalizar el estudio las mujeres sin hipoPTH (n=145) presentaron una disminución significativa de DMO en cuello femoral (porcentaje de cambio de DMO -7.83%) y no significativa en columna (porcentaje de cambio de DMO -1.51%) y radio ultradistal (porcentaje de cambio de DMO -2.57%).

Por el contrario, las mujeres con hipoPTH (n=25) no perdieron DMO en ninguna localización sino que tuvieron un incremento de DMO en todas las localizaciones alcanzando significación estadística en columna lumbar y cadera total. Sus porcentajes de cambio de DMO fueron de +4.51% en CL, +1.33 en CF, +8.97 en CT, +5.34 en RUD y +8.67 en tercio distal de radio. Encontramos diferencias significativas en los porcentajes de cambio de DMO de los grupos sin y con hipoPTH en CL (p=0.01) y en CF (p=0.02).

El porcentaje de osteoporosis detectado en el grupo de mujeres con hipoparatiroidismo fue significativamente inferior al del grupo sin hipoparatiroidismo (12% frente al 38.6%, p=0.02).

Los valores medios de TSH en la nuestra muestra total (n=170) inicialmente fueron de  $0.25 \pm 0.5$   $\mu$ UI/ml frente al  $0.92 \pm 1.62$   $\mu$ UI/ml de la última revisión.

En cuanto al estudio en función de la supresión de TSH, al subdividir la muestra por el grado de supresión, las densidades óseas fueron comparables entre los 3 grupos de supresión (fuerte, moderada y no supresión) en todos los grupos realizados en función de estado menopáusico y situación de hipoPTH, tanto en la primera revisión como al finalizar el estudio.

De las 62 pacientes que se mantuvieron a lo largo de todo el seguimiento en el mismo grado de supresión, 31 se mantuvieron en supresión fuerte, 15 en supresión moderada y 16 se mantuvieron sin suprimir. Sus valores de TSH medios en la última revisión fueron de  $0.03 \pm 0.02$ ,  $0.24 \pm 0.12$  y  $1.37 \pm 0.81$   $\mu$ UI/ml respectivamente.

Ninguna mujer no suprimida independientemente de su estado menopáusico o de la situación de hipoparatiroidismo perdió DMO durante los años del seguimiento.

Las pacientes con algún grado de supresión de TSH perdieron DMO a nivel de CL en todos los grupos analizados a excepción de las postmenopáusicas con hipoPTH (este último grupo sólo cuenta con 5 pacientes). La pérdida de DMO en CL alcanzó significación en las mujeres suprimidas del grupo total, del grupo de premenopáusicas y del grupo de premenopáusicas sin hipoPTH. En el grupo de postmenopáusicas suprimidas (tanto grupo total como postmenopáusicas sin hipoPTH) las pérdidas de la

DMO en CL no fueron significativas. Las pacientes con CDT con supresión moderada del grupo total y del grupo de premenopáusicas (tanto total como premenopáusicas sin hipoPTH) perdieron significativamente DMO no sólo a nivel de CL sino también en CF. En las 46 mujeres suprimidas los porcentajes de cambio de DMO en CL para los grupos muestra total, premenopáusicas y postmenopáusicas fueron de -5.38%, -7.80% y -3.92% respectivamente (encontrando diferencias significativas entre los porcentajes de pre y postmenopáusicas,  $p=0.04$ ).

Al acabar el periodo de estudio, en 14 de las 46 mujeres que permanecieron suprimidas (supresión fuerte o moderada) y en 5 de las 16 no suprimidas se diagnosticó osteoporosis.

En cuanto al TBS, el valor medio inicial del total de la muestra de fue de  $1.34\pm 0.13$  y de  $1.28\pm 0.12$  en la última revisión, dicha disminución fue significativa ( $p<0.000$ ).

Las mujeres postmenopáusicas finalizaron el estudio con valores significativamente menores de TBS que las premenopáusicas ( $1.240\pm 0.11$  vs  $1.320\pm 0.12$ ,  $p<0.000$ ).

En la última revisión los valores de TBS fueron superiores en mujeres con hipoPTH que en mujeres sin hipoPTH pero sin alcanzar significación estadística ( $1.327\pm 0.107$  vs  $1.273\pm 0.126$ ,  $p=0.08$ ).

En la última revisión los valores de TBS habían disminuido en todos los grupos analizados independientemente del estado menopáusico, el hipoparatiroidismo o el grado de supresión de TSH. La disminución del TBS fue significativa en mujeres que se mantuvieron en supresión fuerte de los grupos de premenopáusicas ( $1.423\pm 0.099$  vs  $1.323\pm 0.126$ ,  $p=0.01$ ) y premenopáusicas sin hipoPTH ( $1.423\pm 0.099$  vs  $1.302\pm 0.101$ ,  $p=0.01$ ).

En cuanto al estudio de la masa ósea en función del IMC, al acabar el periodo de seguimiento observamos que las obesas tenían un menor porcentaje de osteoporosis que las mujeres en normopeso (7.41% vs 12.33%,  $p=0.01$ ).

Ninguna de las mujeres que permanecieron obesas a lo largo del seguimiento ( $n=33$ ) independientemente del estado menopáusico o la situación de hipoPTH presentaron pérdida de DMO. En las mujeres en normo y sobrepeso tanto de la muestra total como de los grupos de pre y postmenopausia se produjo una pérdida de DMO en CF (significativa para el grupo total). En cambio, todas las mujeres independientemente

de su IMC habían disminuido sus niveles de TBS al finalizar el estudio (de forma significativa en el total de la muestra y en postmenopáusicas).

Se corrigieron los resultados obtenidos para la DMO y del TBS por edad, IMC, estado menopáusico, situación de hipoparatiroidismo, supresión de TSH y presencia de fracturas mediante regresión lineal múltiple manteniéndose los resultados significativos obtenidos.

A partir del sexto año de seguimiento encontramos la pérdida de DMO y de TBS en nuestras pacientes con CDT suprimidas, el escaso número de pacientes con seguimientos inferiores a 6 años no permitió obtener resultados valorables.

En la última revisión, los niveles de betacrosslaps fueron superiores en el grupo de supresión (supresión fuerte + moderada) frente al no suprimido ( $0.36 \pm 0.18$  vs  $0.21 \pm 0.10$  ng/dl,  $p=0.03$ ). Las pacientes con hipoPTH en la última revisión presentaron valores de osteocalcina inferiores al de las mujeres sin hipoPTH ( $16.08 \pm 4.68$  vs  $20.59 \pm 6.91$ ,  $p<0.000$ ). Las mujeres con osteoporosis presentaron niveles significativamente superiores de PTH, osteocalcina y betacrosslaps que las que tuvieron el estudio densitométrico normal.

El factor edad en la muestra total correlacionó negativamente con el TBS y la DMO en tercio distal de radio. El peso y el IMC tanto en nuestra muestra total como en los subgrupos de premenopáusicas y postmenopáusicas correlacionaron positivamente con la densidad mineral ósea pero negativamente con el TBS.

El 19.41% ( $n=33$ ) de las pacientes sufrió alguna fractura durante los años de seguimiento. Las fracturas fueron más prevalentes en el grupo de postmenopáusicas frente a premenopáusicas y en el grupo sin hipoPTH frente al grupo con hipoPTH. Al finalizar el estudio no se encontraron diferencias entre las DMO y TBS de los grupos con y sin fractura. Los marcadores de remodelado óseo fueron comparables entre los grupos con y sin fracturas. En el grupo de mujeres sin fracturas la osteocalcina fue significativamente mayor en el grupo de suprimidas (supresión fuerte + moderada) frente al grupo sin supresión ( $19.75 \pm 6.48$  vs  $14.03 \pm 3.87$ ,  $p=0.028$ ).

## Conclusiones

Según los resultados de nuestro estudio la terapia supresora con levotiroxina a largo plazo en las mujeres con CDT tiene un efecto negativo sobre el hueso ya que se asocia a una pérdida significativa de DMO en CF y una tendencia a la disminución de la DMO en CL y radio ultradistal.

La supresión de TSH a largo plazo ( $TSH < 0.5$  mcU/ml) conlleva una disminución significativa de la DMO en CL y CF tanto en el grupo total de pacientes como en premenopáusicas. Sin embargo, en postmenopáusicas lo que observamos es una tendencia a la disminución ya que la pérdida observada en la DMO de CL y CF en mujeres permanentemente suprimidas no alcanzó significación estadística.

Las pacientes con CDT que se mantienen sin supresión a lo largo del estudio no presentaron disminución de la DMO a ningún nivel.

El escaso número de mujeres postmenopáusicas con hipoPTH que permanecieron en el mismo grado de supresión durante el seguimiento no permitió obtener resultados concluyentes en la valoración de la masa ósea en este grupo de pacientes.

La situación de hipoPTH se ha presentado como protectora de la masa ósea que puede estar debida en parte por la suplementación con calcio y vitamina D que precisa este tipo de pacientes y por el frenado del remodelado óseo que supone la falta de PTH. A largo plazo, nuestras pacientes con CDT con hipoPTH presentaron un incremento de la DMO en todas las localizaciones a diferencia de las mujeres sin hipoPTH que perdieron de forma significativa DMO en CF.

Los valores de TBS disminuyeron en todos los grupos con supresión fuerte siendo significativa la pérdida en los grupos de premenopáusicas y premenopáusicas sin hipoPTH.

Estos resultados confirman la necesidad de vigilar a las mujeres con CDT en terapia supresora especialmente si son premenopáusicas o no presentan hipoPTH. Podríamos plantearnos si la suplementación con calcio y vitamina D en pacientes con CDT aunque no presenten hipoPTH podría servir como medida preventiva de la pérdida de masa ósea sobre todo en premenopáusicas. Se requieren mayores estudios al respecto.

La obesidad aunque se asocia, como es conocido, a unos mejores valores de DMO a largo plazo, según nuestros análisis, no parece proteger de la pérdida del TBS.



Las pacientes con supresión (TSH  $<0.5$   $\mu\text{UI/ml}$ ) presentaron valores significativamente superiores de betacrosslaps que las mujeres sin supresión.

Las pacientes con hipoparatiroidismo de la muestra total y de los subgrupos de postmenopáusicas y premenopáusicas al finalizar el estudio obtuvieron valores inferiores de osteocalcina en comparación con las que no tenían hipoparatiroidismo, hecho que puede ser el reflejo del frenado del remodelado óseo de la ausencia de la PTH.

El IMC correlacionó positivamente con la DMO en todas las localizaciones. El TBS correlacionó negativamente con la edad, el peso, el IMC y la PTH. Estos hallazgos confirman el efecto protector del peso sobre la DMO y sugieren un efecto negativo sobre el TBS.

Las fracturas fueron más prevalentes en el grupo de postmenopáusicas frente a premenopáusicas y en el grupo sin hipoPTH frente al grupo con hipoPTH. En el grupo de pacientes con CDT sin fracturas la osteocalcina sérica fue significativamente mayor en el grupo de suprimidas (supresión fuerte + moderada) frente al grupo sin supresión indicando activación del remodelado óseo posiblemente a través del frenado de la TSH.

## **II. SUMMARY**

## **2. SUMMARY**

### **LONG TERM STUDY OF BONE MINERAL DENSITY, TRABECULAR MICROARCHITECTURE AND BONE REMODELLING IN PATIENTS WITH DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA**

#### **Introduction**

Differentiated thyroid cancer (DTC) currently presents an increase of its incidence; however, due to its low aggressive character it is associated with long survival and, therefore, long periods of suppressive treatment with levothyroxine (LT4) to induce a subclinical hyperthyroidism status that protects from future recidives.

There is currently no consensus regarding the consequences on bone mass of this induced subclinical hyperthyroidism since different studies have shown contradicting results. In general, the research works that have tried to find an answer to this problem have been flawed by small samples, short or medium term follow-up periods and, moreover, there is a paucity of studies that have assessed the bone trabecular microarchitecture (Trabecular Bone Score- TBS) or the influence of the post-surgical hypoparathyroidism (hypoPTH) in these kind of patients.

To the best of our knowledge, our study is the first to ever unify the evaluation of the effect of the menopausal state, hypoparathyroidism, TSH suppression levels and body mass index on bone mineral density (BMD) and trabecular bone score (TBS) with the biggest sample during the longest follow-up period.

#### **Patients and methodology**

Our study included 170 women with average age  $51.39 \pm 11.92$  years old (101 post-menopausal, 69 pre-menopausal) suffering DTC who were treated in the Thyroid Cancer Unit in Hospital 12 de Octubre, Madrid between 1992 and 2013. Those who fulfilled the criteria were treated by total thyroidectomy and ablative dose of radioactive iodine. Densitometric follow-up was performed, obtaining a range of difference between the first and last densitometry of 2-22 years (mean  $12.18 \pm 6.25$  years) BMD was measured in lumbar spine (LS), femoral neck (FN), total hip (TH), ultradistal radius

(UDR) and distal third of the radius (1/3distalR). Exclusion criteria: previous use of antiosteoporotic treatment or any treatment that could affect the bone mass, diagnosis of any condition that can affect bone metabolism. Women with post-surgical hypoPTH who were in any stage of the condition were included in our study. TSH suppression grades were established as strong (TSH < 0.1 µIU/ml), moderate (TSH 0.1-0.5 µIU/ml) and non suppressed (TSH ≥0.5 µIU/ml); these grades were used to assess the evolution of the bone mass in patients who stayed in the same level of suppression during the whole follow-up.

## **Objectives**

**Main:** To investigate the long term evolution of bone mineral density and Trabecular Microarchitecture (TBS) in women suffering from differentiated thyroid carcinoma who have undergone total thyroidectomy and are receiving suppressive levothyroxine treatment.

## **Secondary**

- Study the influence on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover of:
  - Menopausal status
  - Post-surgical hypoparathyroidism
  - TSH suppression
  - Antropometric parameters
- Analyse the incidence of fractures

## **Results**

170 women entered the study (average age  $51.39 \pm 11.92$  years old); of these 101 were post-menopausal and 69 were premenopausal.

90% of the 170 women (n=153) had a diagnosis of Papilar Carcinoma, while 10% (n=17) had Follicular Carcinoma.

14.71% (n=25) of the patients suffered from post-surgical hypoPTH, 8 of them were premenopausal and 17 postmenopausal.

Once the study finished, we found a percentage of osteoporosis in the total sample of 34.71%, a significant loss of FN BMD ( $0.747 \pm 0.139$  vs  $0.716 \pm 0.124$ ,  $p < 0.000$ ) and a not significant loss of LS BMD ( $0.915 \pm 0.158$  vs  $0.908 \pm 0.144$ ,  $p = 0.405$ ) and UDR ( $0.413 \pm 0.062$  vs  $0.402 \pm 0.064$ ,  $p = 0.160$ ).

Both at the first and last review, post-menopausal women ( $n=101$ ) showed lower levels of LS BMD, total hip and femoral neck BMD than the premenopausal ( $n=69$ ).

Once the follow-up period ended, the group of pre-menopausal women ( $n=69$ ) showed a decrease in BMD at the spine (change percentage: -5.21%) and femoral neck (-8.4%). Conversely, in the group of postmenopausal women ( $n=101$ ) there was no decrease in BMD at any location studied. Significant differences were found between the percentages of BMD change in the spine of pre- and postmenopausal women ( $-5.21 \pm 10.52$  vs  $2.51 \pm 11.71$ ,  $p < 0.000$ ).

The percentage of osteoporosis in the group of post-menopausal was significantly higher than in the premenopausal (42.57% vs 23.19%,  $p = 0.01$ ).

Women in the groups of pre-menopausal with hypoPTH ( $n=8$ ), post-menopausal without hypoPTH ( $n=84$ ) and post-menopausal with hypoPTH ( $n=17$ ) did not show loss of BMD during the follow up. Postmenopausal women with hypoPTH showed a statistically significant increment of BMD at LS ( $0.927 \pm 0.148$  vs  $0.977 \pm 0.160$ ,  $p = 0.01$ ) and TH ( $0.789 \pm 0.088$  vs  $0.916 \pm 0.137$ ,  $p = 0.01$ ).

However, pre-menopausal women without hypoPTH lost BMD in a significant manner in LS ( $0.993 \pm 0.127$  vs  $0.931 \pm 0.135$ ,  $p = 0.00$ ) and FN ( $0.805 \pm 0.133$  vs  $0.726 \pm 0.115$ ,  $p = 0.00$ ) and in a non significant manner in TH and UDR.

With regards to the hypoPTH status, we observed that at the last review of women with hypoPTH ( $n=25$ ) BMD values were significantly higher than those of women without hypoPTH ( $n=145$ ) not only in the spine but also in the rest of the locations (hip and radius).

At the end of the study, women without hypoPTH ( $n=145$ ) showed a significant decrease in BMD at femoral neck (BMD change percentage: -7.83%) and a non-significant decrease at spine (BMD change percentage: -1.51 %) and ultradistal radius (BMD change percentage: -2.57%).

In contrast, women with hypoPTH ( $n=25$ ) did not lose BMD at any location, but had an increase at BMD in every location, reaching statistical significance in lumbar spine and total hip. BMD change percentages were +4.51% in LS, +1.33% in FN, +8.97% in TH, +5.34% in UDR and +8.67% in distal third of radius. We found

significant differences in the BMD change percentages of groups with and without hypoPTH in LS ( $p=0.01$ ) and FN ( $p=0.02$ ).

The percentage of osteoporosis detected in the group of women with hypoparathyroidism was significantly lower than the percentage in the group without hypoparathyroidism (12% vs 38.6%,  $p=0.02$ ).

The average values of TSH in the total sample ( $n=170$ ) were  $0.25\pm0.5$   $\mu\text{IU/ml}$  initially and  $0.92\pm1.62$   $\mu\text{IU/ml}$  at the end of the study.

When the total sample was split in groups per grade of suppression, bone densities were comparable between the three groups (strong, moderate and no suppression) in all groups created per menopausal status and hypoPTH status, both at the initial review and at the end of the study.

62 patients stayed in the same grade of suppression during the whole follow-up, 31 of these stayed in strong suppression, 15 in moderate and 16 stayed non-suppressed. Their average TSH values at the last review were  $0.03\pm0.02$ ,  $0.24\pm0.12$  y  $1.37\pm0.81$   $\mu\text{IU/ml}$  respectively.

None of the non-suppressed women lost BMD during the follow-up regardless of their menopausal status or hypoparathyroidism status.

Patients with any degree of TSH suppression lost BMD at LS in all analysed groups except post-menopausal with hypoPTH; however this subgroup only includes five patients. Suppressed women of whole group, premenopausal and premenopausal without hypoPTH groups suffered a statistically significant loss of LS BMD.

In the suppressed post-menopausal group (both the total group and the post-menopausal without hypoPTH) BMD losses in LS were not significant. However, in patients with DTC with moderate suppression of the total group and the pre-menopausal group (both total and pre-menopausal without hypoPTH) showed significant losses of BMD not just in LS but also in FN. Suppressive women ( $n=46$ ) BMD change percentages in LS for the total sample, pre-menopausal and post-menopausal groups were -5.38%, -7.80% y -3.92% respectively (significant difference found between percentages of pre- and post-menopausal,  $p=0.04$ ).

At the end of the study, 14 out of the 46 women who stayed suppressed (either strong or moderate suppression) and 5 out of the 16 who were non-suppressed were diagnosed with osteoporosis.

With regards to TBS, the initial average value in the total sample was  $1.34 \pm 0.13$  and at the last review was  $1.28 \pm 0.12$ , this decrease was found to be significant ( $p < 0.000$ ).

Post-menopausal women ended the study with TBS values that were significantly lower than those of the pre-menopausal. ( $1.240 \pm 0.11$  vs  $1.320 \pm 0.12$ ,  $p < 0.000$ ).

At the last review, values of TBS were higher in women with hypoPTH than in women without hypoPTH but this difference was not statistically significant ( $1.327 \pm 0.107$  vs  $1.273 \pm 0.126$ ,  $p = 0.08$ ).

At the last review, TBS values had decreased in all groups, regardless of menopausal status, hypoparathyroidism or TSH suppression grade. TBS decrease was significant in women who stayed in strong suppression in the premenopausal group ( $1.423 \pm 0.099$  vs  $1.323 \pm 0.126$ ,  $p = 0.01$ ) and the pre-menopausal without hypoPTH ( $1.423 \pm 0.099$  vs  $1.302 \pm 0.101$ ,  $p = 0.01$ ).

Once the follow-up ended, we observed that obese women had a lower percentage of osteoporosis than women in normal weight (7.41% vs 12.33%,  $p = 0.010$ ).

None of the women who remained obese during the follow-up ( $n = 33$ ), regardless of the menopausal status or hypoPTH status, showed loss of BMD. Loss of BMD at NF was found among women in normal or over-weight, both in the total sample or in the pre- and post-menopausal groups; this loss was significant in the total group. Conversely, every woman had seen their TBS levels reduced when the study ended, regardless of their BMI (this reduction was significant in the total sample and in the post-menopausal group).

Bone mineral density and TBS obtained results were corrected by age, BMI, menopausal status, hypoparathyroidism status, TSH suppression and presence of fractures by multiple linear regression, the significant results obtained stayed significant.

From year six of the follow-up, we found BMD and TBS loss in our suppressed patients with DTC, the paucity of patients with follow-up shorter than 6 years did not allow the obtention of evaluable results.

At the last review, levels of betacrosslaps were higher in the suppressed group (strong + moderate suppression) versus the non-suppressed ( $0.36 \pm 0.18$  vs  $0.21 \pm 0.10$  ng/dl,  $p = 0.03$ ). Women without hypoPTH showed significantly higher levels of

osteocalcin than those with hypoPTH. Women with osteoporosis showed significantly higher levels of PTH, osteocalcin and betacrosslaps than those who had a normal densitometric study.

The age factor in the total sample correlated negatively with the TBS and the BMD in the distal third of the radius. Weight and BMI were two factors that, both in the total sample and in the subgroup of pre- and post-menopausal women, correlated positively with the bone mineral density but negatively with TBS.

19.41% (n=33) of the patients suffered at least one fracture during the follow-up years. Fractures were more prevalent in the post-menopausal versus pre-menopausal and in the group without hypoparathyroidism versus the group with hypoparathyroidism. When the study ended, no differences were found between the BMD and the TBS of the groups with and without fractures. In the group of women without fractures, osteocalcin was significantly higher in the group of the suppressed (strong+moderate) versus the group without suppression.

## **Conclusions**

According to the results of our study, long term suppressive therapy with levothyroxine in women with DTC has a negative effect on the bone since it is associated to a significant loss of BMD at FN as well as a decreasing trend in the BMD at lumbar spine and UDR.

Long term TSH suppression ( $TSH < 0.5$  mcU/ml) is linked to a significant decrease in LS BMD and FN both in the total sample group and in the premenopausal group. However, in premenopausal, we observed a decreasing trend since the observed BMD loss at LS and FN in women who stayed suppressed did not reach statistical significance.

Patients with DCT who stayed non-suppressed throughout the study did not show any decrease in BMD in any location.

The scarce number of post-menopausal women with hypoPTH who stayed in the same grade of suppression during the follow-up did not enable the obtention of conclusive results in the assessment of the bone mass in this group of patients.

HypoPTH status has been presented as protective of the bone mass that could be partly due to the supplementation with calcium and vitamin D that is required by this



cohort of patients and to the inhibition of the bone remodelling caused by the lack of PTH. Our DTC patients with hypoPTH showed a increase of their BMD in every location in the long term, as opposed to those without hypoPTH who lost BMD in FN in a significative manner.

TBS values decreased in all groups with strong suppression, this decrease was statistically significative in the groups of pre-menopausal and pre-menopausal without hypoPTH.

These results confirm the need to remain vigilant of negative effects in women with DTC taking suppressive therapy, specially if they are pre-menopausal or don't have hypoPTH. We could debate if the supplementation with calcium and vitamin D in patients with DTC, even if they do not present with hypoPTH, could function as a preventative measure against bone mass loss, specially in pre-menopausal women. Further studies will be required to this effect.

Although the asociation between obesity and better long-term values of BMD is well-known, according to our study, obesity does not seem to protect against the loss of TBS.

Moreover, patients with suppression ( $TSH < 0.5 \mu IU/ml$ ) showed significantly higher values of betacrosslaps than women without suppression.

Patients with hypoparathyroidism in the total sample and in the pre- and post-menopausal subgroups were found to have lower osteocalcin levels in comparison with those who did not have hypoparathyroidism, which may be related to the effects of a lower concentration of PTH on bone remodelling.

BMI correlated positively with the BMD in every location. TBS correlated negatively with age, weight BMI and PTH. These findings confirm the protective effect of weight on the BMD and suggest a negative effect on the TBS.

19.41% (n=33) of the patients suffered at least one fracture during the follow-up years. Fractures were more prevalent in the post-menopausal versus pre-menopausal and in the group without hypoPTH versus the group with hypoPTH. No differences were observed in the biochemical markers of boneturnover between the groups with and without fractures, except when the grades of TSH suppression were taken into account.

In the group of patients with DTC without fractures, serum osteocalcin was significantly higher in the suppressed group (strong + moderate) than in the non-

suppressed group, which points towards an activation of the bone remodelling likely by inhibiting TSH.

### **III. INTRODUCCIÓN**

### 3.1. CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES (CDT)

#### 3.1.1. EPIDEMIOLOGÍA

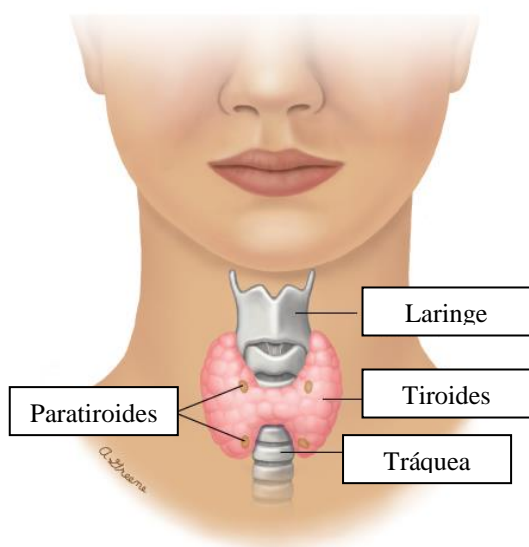
Es la neoplasia endocrina más frecuente (supone el 1% de todos los cánceres). El 85-90% de los cánceres de tiroides son CDT que incluye dos variantes, el carcinoma papilar (el más frecuente) y el folicular.

Su incidencia ha ido aumentando en los últimos 10 años en ambos sexos y en todas las razas aunque dicho aumento va ralentizándose en el género femenino. La incidencia actual es de 28.000 casos nuevos/año en Europa. Sin embargo, tiene un buen pronóstico y su tasa de mortalidad no se ha incrementado manteniéndose en un 0,2-1,2 por 100.000 habitantes (1). Afecta con más frecuencia a mujeres que a hombres con un ratio de 2,5/1 y generalmente se diagnostica en la cuarta y quinta décadas de la vida.

Este aumento de incidencia se debe en gran parte al incremento y mejoría de resolución de las pruebas diagnósticas actuales lo que ha llevado a una mayor detección de microcarcinoma incidentales y tumores en estadios iniciales. También se ha observado un aumento de la incidencia de tumores superiores al centímetro de tamaño. (2,3).

Puede recidivar a largo plazo (20-30 años tras su diagnóstico) por lo que las revisiones deben ser de por vida.

Figura 1. Anatomía tiroidea adaptada de (4)



### **3.1.2. FACTORES DE RIESGO DE CDT**

El único factor ambiental que ha demostrado de forma más clara su asociación al CDT es la radiación ionizante durante la infancia bien sea con finalidad terapéutica por procesos malignos que requieran tratamiento o de forma accidental (por ejemplo, accidentes nucleares) (5). El riesgo es mínimo si la exposición se produce a partir de los 20 años.

El antecedente de CDT en un familiar de primer grado o casos en la familia de síndromes familiares asociados a CDT (poliposis familiar, neoplasia endocrina múltiple tipo 2, síndrome de Cowden...etc) aumentan el riesgo de malignidad de los nódulos tiroideos. El índice de incidencia estandarizado para CDT es del 3.2 si hay un padre afecto, del 6.2 si hay un hermano afecto y del 11.2 para una mujer con una hermana afectada (6).

Otros factores de riesgo no demostrados de CDT son las exposiciones ambientales (el déficit de yodo se ha asociado a carcinoma folicular y la obesidad al papilar) (7) y ocupacionales (gas radón, mineros) (8), la hepatitis C crónica (9) y la edad tardía de primer embarazo (>40 años) (10).

### **3.1.3. PATOGÉNESIS**

Las mutaciones oncogénicas y reorganizamientos de genes codificadores de proteínas de la vía MAP cinasa (mitogen-activated protein kinase) como los genes RET, RAS y BRAF están implicados en la aparición del CDT (11,12).

### **3.1.4. CLÍNICA Y FORMAS DE PRESENTACIÓN DEL CDT**

El CDT es en la gran mayoría de las veces asintomático presentándose más comúnmente como un nódulo tiroideo.

En el 50% de los casos los nódulos malignos aparecen de forma incidental durante otras exploraciones radiológicas (ecografía carotídea, TAC, resonancia

magnética o tomografía por emisión de positrones-PET) o en el estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica tiroidea intervenida por patología benigna.

En otras ocasiones el paciente consulta por la aparición de un nódulo o bultoma asintomático y con mucha menor frecuencia se presenta como adenopatía cervical, tumor cervical infiltrante o metástasis a distancia.

La aparición de un nódulo de rápido crecimiento, adherido a los tejidos circundantes o la aparición de disfonía por parálisis de cuerda vocal así como la presencia de una adenopatía ipsilateral al nódulo orientan a la posibilidad de que dicho nódulo sea maligno.

Según la extensión ganglionar realizada durante la cirugía el porcentaje de adenopatías afectadas al diagnóstico por un carcinoma papilar varía desde un 20 al 80%.

Las metástasis a distancia son raras en la estirpe papilar (5%) generalmente pulmonares y algo más frecuentes en el folicular (10%) siendo en su mayoría pulmonares y óseas.

### 3.1.5. SUBTIPOS HISTOLÓGICOS DEL CDT

#### **Carcinoma papilar:**

- **Subtipo clásico:** Es la forma de mejor pronóstico. Es un tumor típicamente no encapsulado y puede ser parcialmente quístico. Se caracteriza por la presencia de estructuras papilares con un eje conectivo-vascular cubierto de una capa de células epiteliales. Los folículos y el coloide están ausentes. Los núcleos de las células tumorales son de gran tamaño, pálidos, sin nucléolo y con invaginaciones citoplasmáticas. Los cuerpos de psamoma son calcificaciones patognomónicas de este tipo histológico y que parecen corresponder a zonas infartadas del tumor. Con frecuencia presenta multifocalidad y según un estudio reciente el 40% de los cánceres multifocales presentan mutaciones en BRAF (13).
- La **variante folicular:** Este tumor se caracteriza por presentar folículos de tamaño pequeño-medio pero citológicamente las características son similares al papilar clásico y puede contener cuerpos de psamoma. Se diferencia entre una

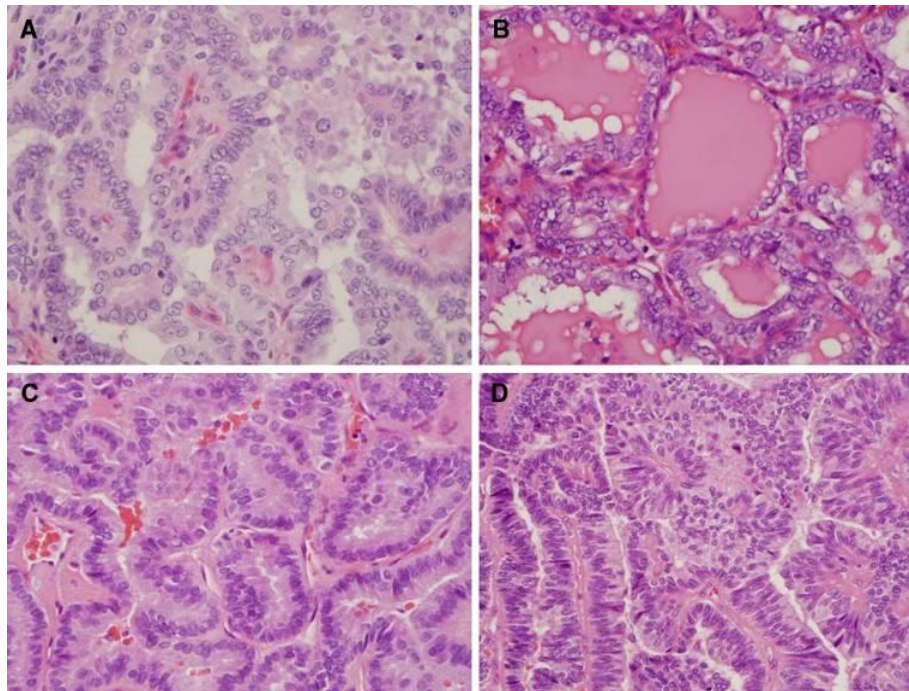
forma encapsulada no invasiva y una forma no encapsulada o invasiva (con invasión capsular o vascular). Los tumores encapsulados suelen tener con más frecuencia mutaciones en RAS y los invasivos generalmente en BRAF.

- La **variante de células altas** (tall cell) es más agresiva y supone el 1% de los carcinomas papilares. La mayoría de los pacientes presentan al diagnóstico metástasis locales y a distancia. Sus células son dos veces más altas que anchas y tienen citoplasma eosinófilo.

#### Otras variantes:

- La **variante de células columnares** presenta células alargadas con núcleos en empalizada.

Figura 2. Tipos histológicos del CDT-I (15).

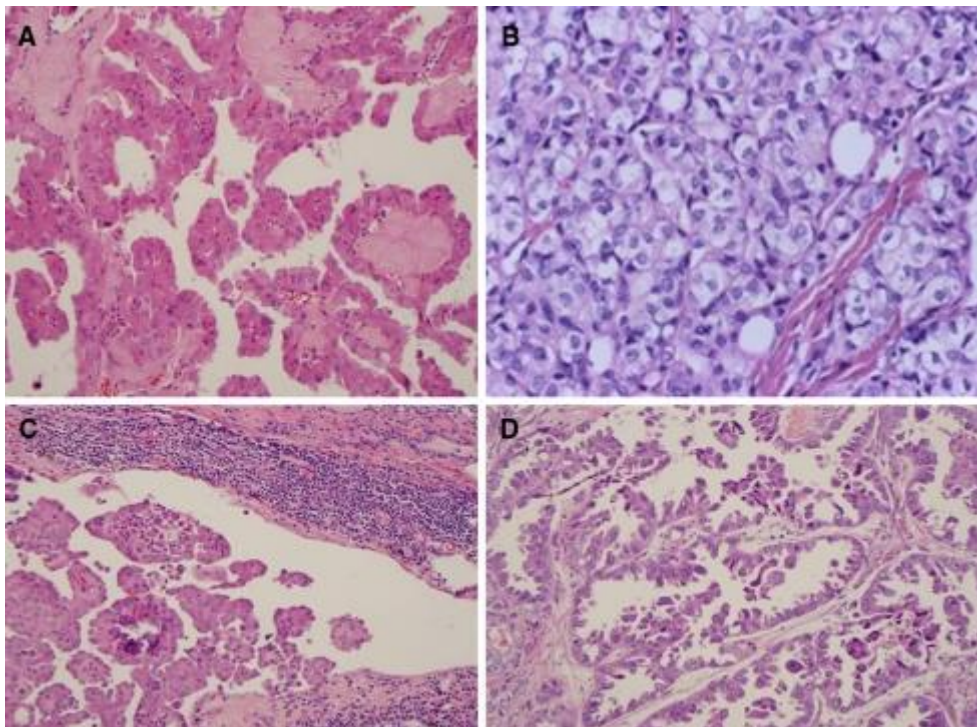


A: Variante clásica. B: Variante folicular. C: Variante Tall-Cell. D: Variante columnar.

- La variante insular se caracteriza por nidos sólidos separados por bandas fibrosas. Los núcleos celulares son similares a los de la variante clásica.
- La variante de Hurthle tiene las características típicas del carcinoma de Hurthle pero con formaciones papilares.
- Variante sólida o trabecular.
- Variante de células claras.

- La variante esclerosante difusa se caracteriza por afectación difusa del tiroides, fibrosis estromal e importante infiltración linfocítica.
- La variante cribiforme morular presenta un patrón cribiforme con áreas sólidas y fusiformes con mórulas escamosas. Se asocia con frecuencia a la poliposis adenomatosa familiar.
- La variante hobnail (“tachuela”) se asocia a la mutación V600E de BRAF y se asocia a alto riesgo de metástasis a distancia y de mortalidad.

Figura 3. Tipos histológicos del CDT-II (15)



A: Variante de Hurtle. B: Variante sólida. C: Variante esclerosante difusa. D: Variante “hobnail”

### **Carcinoma folicular**

Microscópicamente se distingue del adenoma por la presencia de invasión vascular o capsular. Presenta diferenciación folicular pero carece de los núcleos típicos del carcinoma papilar. Pueden diferenciarse dos subtipos:

- Mínimamente invasivo.
- Ampliamente invasivo: Asociado a peor pronóstico.



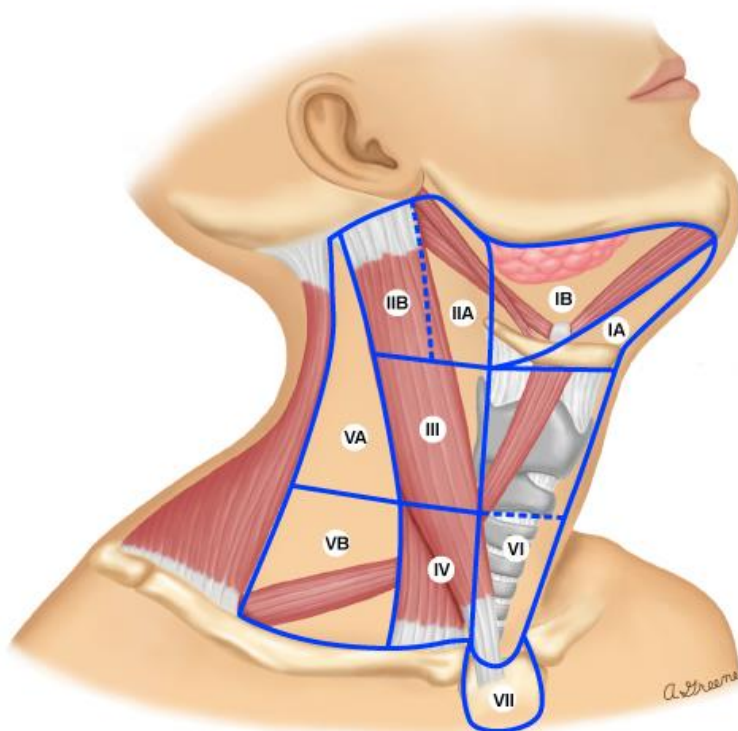
### 3.1.6. TRATAMIENTO, ESTADIFICACIÓN DEL CDT Y RIESGO DE RECIDIVA/PERSISTENCIA.

En el año 2015 la American Thyroid Association (ATA) publicó las últimas guías para el manejo y estadificación del CDT (16).

La cirugía es el abordaje inicial del CDT y la ecografía prequirúrgica es básica para la planificación de la intervención ya que permite valorar la afectación de las cadenas ganglionares cervicales centrales y laterales.

En función del tamaño tumoral y la afectación extratiroidea se procederá a realizar una tiroidectomía total o una hemitiroidectomía. En casos seleccionados se completará con linfadenectomía cervical.

Figura 4. Niveles ganglionares cervicales. Adaptado de (17)



Nivel IA: submentoniano. Nivel IB: submandibular. Nivel II: yugular interna superior (IIA:anterior, medial o lateral a VVI, IIB: posterior a VVI). Nivel III: yugular media. Nivel IV: yugular inferior. Nivel V: triángulo posterior (VA: supracricóideo, VB: infracricóideo). Nivel VI: compartimento central. Nivel VII: mediastino superior. *Nota: VVI=vena yugular interna.*

Posteriormente a la tiroidectomía total se administrará una dosis ablativa de radioyodo en aquellos pacientes clasificados por la ATA como de alto riesgo de

recurrencia/persistencia y en algunos casos de riesgo intermedio con los siguientes objetivos:

- Ablación de restos de tejido normal residual de la cirugía para destruir focos tumorales microscópicos, minimizar el riesgo de aparición de un carcinoma de novo en pacientes de riesgo y mejorar la especificidad de la tiroglobulina (TG) como marcador tumoral y del rastreo corporal total (RCT).
- Destruir restos macroscópicos que no han podido extirparse en la cirugía o metastásicos.

Con la administración de la dosis ablativa de radioyodo se llevará a cabo un rastreo corporal total cuya preparación incluye la inducción de un estado de yododeficiencia (mediante una dieta que contenga menos de 50 mcg al día de yodo las semanas previas a la dosis ablativa) y una elevación de los niveles de TSH (objetivo > 30 mU/L) para maximizar la respuesta al radioyodo de los tejidos tiroideos remanentes (tanto sanos como tumorales). El estímulo de la TSH puede realizarse mediante la retirada de la levotiroxina oral 20 días antes a la ablación o mediante la inyección de tirotrópina recombinante humana (Thyrogen ®) los 2 días previos.

Posteriormente, en base al riesgo de recidiva se administra una dosis de levotiroxina oral sustitutiva (pacientes de muy bajo riesgo) o supresora. La dosis supresora tiene como objetivo inducir una hipertiroidismo con supresión hipofisaria de la TSH que podría ser estímulo potencial de restos tumorales. La dosis supresora inicial de levotiroxina se calcula a razón de 1,8 mcg/kg/día que se modifica según los controles sucesivos (18).

### **Estadificación del CDT**

El estadiaje se basa en el sistema TNM propuesto por la American Joint Commission Cancer (AJCC) teniendo en cuenta el tamaño tumoral (T, “tumor”), la presencia o ausencia de ganglios afectados (N, “nodule”) y la presencia o ausencia de metástasis a distancia (M, “metástasis”). La clasificación TNM y por estadios de la AJCC se exponen en las tablas 1 y 2.

Tabla 1. Estadificación TNM para CDT de la AJCC. Modificado de (19)

<p><b>T: Tamaño tumoral</b></p> <p>T0: sin evidencia de tumor primario</p> <p>T1: tumor <math>\leq 2</math> cms en su eje mayor y limitado al tiroides</p> <p>    T1a: tumor <math>\leq 1</math> cm en su eje mayor</p> <p>    T1b: tumor <math>&gt; 1</math> cm y <math>\leq 2</math> cms en su eje mayor</p> <p>T2: tumor <math>&gt; 2</math> cms e <math>\leq 4</math> cms en su eje mayor y limitado al tiroides</p> <p>T3: tumor <math>&gt; 4</math> cms limitado al tiroides o tumor de cualquier tamaño con mínima extensión extratiroidea</p> <p>T4:</p> <p>    T4a: cualquier tumor que se extiende ampliamente más allá de la cápsula del tiroides e invade estructuras vecinas (tejidos blandos, laringe, tráquea, esófago o nervios recurrentes)</p> <p>    T4b: tumor que invade la fascia prevertebral, engloba carótidas o vasos mediastínicos.</p>
<p><b>N: afectación de ganglios regionales (centrales, laterocervicales,mediastino superior)</b></p> <p>Nx: se desconoce si hay afectación</p> <p>N0: sin afectación</p> <p>N1: con afectación</p> <p>    N1a: en región VI (pretraqueal, paratraqueal, prelaríngea)</p> <p>    N1b: en región laterocervical y mediastino superior (homo,contra o bilateral)</p>
<p><b>M: Metástasis a distancia</b></p> <p>Mx: se desconoce su existencia</p> <p>M0: ausencia</p> <p>M1: presencia</p>

Tabla 2. Clasificación del CDT por estadios de la AJCC. Modificado de (19)

<p><b>Estadio I:</b></p> <p>    <math>&lt; 45</math> años: cualquier T,cualquier N, M0</p> <p>    <math>&gt; 45</math> años: T1 N0 M0</p> <p><b>Estadio II:</b></p> <p>    <math>&lt; 45</math> años: cualquier T, cualquier N, M1</p> <p>    <math>&gt; 45</math> años: T2 N0 M0</p> <p><b>Estadio III (mayores de 45 años):</b></p> <p>    T3N0 M0, T1 N1a M0, T2 N1a M0, T3 N1a M0</p> <p><b>Estadio IVA (mayores de 45 años):</b></p> <p>    T4a N0 M0, T4a N1a M0, T4a N1b M0, T1 N1b M0, T2 N1b M0, T3 N1b M0</p> <p><b>Estadio IVB (mayores de 45 años):</b></p> <p>    T4b, cualquier N, M0</p> <p><b>Estadio IVC (mayores de 45 años):</b></p> <p>    Cualquier T, cualquier N, M1</p>
---

## Objetivos de TSH inicial según los grupos de riesgo de la ATA

Grupo de bajo riesgo:

- con TG detectable: 0,1-0,5 mU/L.
- con TG indetectable o sometidos a lobectomía: 0,5-2 mU/L.

Grupo de riesgo intermedio: 0,1-0,5 mU/L.

Grupo de riesgo alto: < 0,1 mU/L.

Varios estudios han demostrado la importancia de ajustar el riesgo en base a la respuesta al tratamiento (15,16) de los que se han derivado las siguientes propuestas de objetivos de supresión de TSH propuestas en la tabla 3.

Tabla 3. Objetivo inicial de TSH en función de respuesta a tratamiento (20)

Respuesta	Excelente	Indeterminada	Bioquímica incompleta	Estructural incompleta
Sin riesgo				
Menopausia				
Taquicardia				
Osteopenia				
> 60 años				
Osteoporosis				
Fibrilación auricular				
	No supresión. TSH objetivo: 0,5-2,0 mU/L			
	Supresión leve. TSH objetivo 0,1-0,5 mU/L			
	Supresión moderada o completa: TSH objetivo < 0,1 mU/L			

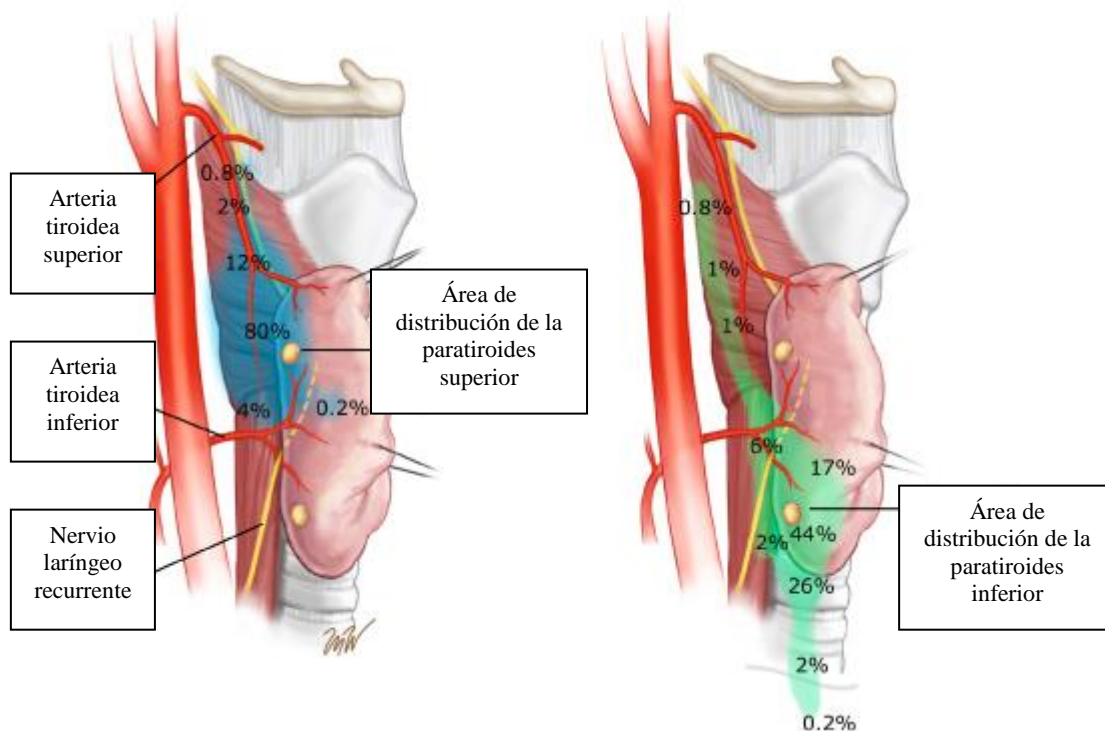
### 3.1.7. COMPLICACIONES POSTQUIRÚRGICAS DEL CDT: HIPOPARATIROIDISMO.

El equipo quirúrgico debe ser experto en la cirugía cervical para disminuir las posibilidades de complicaciones como el hipoparatiroidismo postquirúrgico (hipoPTH) y la afectación del nervio laríngeo recurrente. El estudio de Adam de 2016 (21) mostró que las menores tasas de complicaciones correspondían a cirujanos que realizaban al menos 25 tiroidectomías anuales.

La cirugía cervical es la causa más frecuente de hipoPTH (22) siendo, como hemos comentado, la destreza del cirujano un factor determinante para su aparición. El hipoPTH postQx puede ser transitorio (con recuperación en días, semanas o meses tras la cirugía), definitivo o intermitente.

Se produce por devascularización de la glándula, daño durante la cirugía o extirpación involuntaria de la misma. Son en ocasiones difíciles de identificar ya que pueden tener una localización intratiroidea o tener aspecto similar a un nódulo tiroideo o tejido graso.

Figura 5. Localización de las glándulas paratiroides superiores e inferiores. Modificada de (17):



Su incidencia varía según los estudios de entre un 5-60% para el temporal y de entre un 0-12% el permanente (23).

Para algunos autores el hipoPTH debe considerarse permanente si persiste más de 6 meses (24) y según otros si persiste durante más de 1 año (25). Según la publicación más reciente de Brandi y cols (26), se debe considerar un hipoPTH postquirúrgico permanente a aquella situación de hipocalcemia (corregida por albúmina) confirmada por al menos 2 determinaciones separadas por al menos 2 semanas junto con al menos dos determinaciones de PTH (por inmunoensayo de 2ª o 3ª generación) indetectable o inapropiadamente baja ( $<20$  pg/ml) con una duración mayor a 6 meses.

La hipocalcemia precisará tratamiento con calcio oral con o sin administración de 1,25-dihidroxitamina D o calcitriol (Rocatrol®) para favorecer su absorción ya que la hidroxilación renal de la 25 hidroxivitamina D está alterada al faltar la PTH (22).

Generalmente el 50% de las hipocalcemias postQx se recuperan por la revascularización del remanente paratiroideo afectado que conlleva el reinicio de la secreción de PTH. En algunos casos la hipocalcemia puede aparecer años después de la cirugía.

## **3.2. FISIOLÓGÍA ÓSEA Y OSTEOPOROSIS**

### **3.2.1. FISIOLÓGÍA ÓSEA**

El esqueleto es un órgano en constante cambio y regeneración mediante la resorción y la formación óseas (el denominado remodelado óseo) para eliminar los microdaños que recibe a lo largo de la vida.

El esqueleto tiene diversas funciones: soporte estructural, protección de órganos internos, anclaje muscular, metabolismo mineral y equilibrio ácido-base así como una función hematopoyética.

El 80% del peso del esqueleto adulto corresponde a hueso cortical (denso y compacto cuya principal función es mecánica y protectora) y un 20% a hueso trabecular o esponjoso (metabólicamente más activo que el cortical).

El hueso cortical se encuentra en la parte más externa de las estructuras óseas mientras que el trabecular predomina en la parte interna de los huesos largos y en los cuerpos vertebrales.

#### **3.2.1.1. Remodelado óseo**

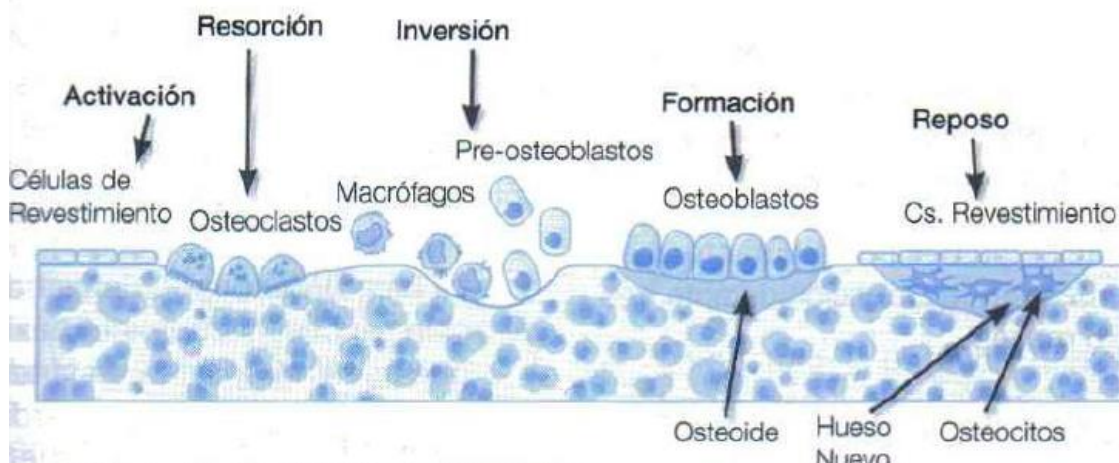
El proceso fisiológico sincronizado de renovación continua del hueso mediante la resorción y la formación óseas se denomina remodelado óseo. Se realiza mediante la coordinación de tres células: osteoblastos (formadores de hueso), osteoclastos (reabsorben hueso) y osteocitos (coordinadores).

Permite la autorreparación y la adaptación a las tensiones mecánicas.

Conlleva la eliminación de los osteocitos muertos, mantener el aporte de nutrientes y oxígeno al hueso y la hidratación de la matriz extracelular (27).

Los ciclos de remodelado en el esqueleto adulto se completan cada 3-6 meses predominando la fase formativa (meses) sobre la resortiva (días).

Figura 6. Proceso de remodelado óseo (28)



### 3.2.1.2. Marcadores de remodelado óseo

Las sustancias liberadas a la circulación sanguínea durante los procesos de formación/resorción reflejan la actividad metabólica del hueso en un determinado momento son los marcadores de remodelado óseo (MRO).

Tabla 4. Clasificación de los MRO

Formación	Resorción
Fosfatasa alcalina ósea (FAO) Osteocalcina (OC) Propéptido carboxiterminal del procolágeno I (P1CP) Propéptido aminoterminal del procolágeno I (P1NP)	Piridinolina (Pyr) y deoxipiridinolina (dPyr) Telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I (CTX) β-Crosslaps Telopéptido aminoterminal del colágeno tipo I (NTX) Fosfatasa ácida tartrato-resistente (TRACP)

Aunque su utilidad en la práctica clínica no está totalmente establecida dada la gran variabilidad analítica y biológica que presentan, permiten predecir el riesgo de fractura y la monitorización de los tratamientos para la osteoporosis. La capacidad predictiva de los MRO mejora cuando se combinan con datos de densidad mineral ósea (DMO) y otros factores de riesgo de fracturas.

### 3.2.1.3. Eje paratohormona-Vitamina D y hueso

La paratohormona (PTH) es el regulador más importante de la homeostasis del calcio. Las funciones de la PTH son la estimulación de la resorción ósea (favorece la diferenciación y proliferación de los osteoclastos), la reabsorción renal de calcio y el aumento de la producción renal de calcitriol.



La vitamina D es un esteroide liposoluble adquirido de la dieta (vitamina D2 o ergosterol: fuentes vegetales, D3 o colecalciferol: fuentes animales) o sintetizada en la piel (vitamina D3) a partir del 7 dehidrocolesterol que tras la acción de la luz ultravioleta da lugar a la previtamina D3 que es transportada en sangre hasta el hígado donde se produce la hidroxilación en posición 25 (25OHD o calcidiol). Posteriormente se hidroxila de nuevo en el riñón mediante la ayuda de la PTH dando lugar al calcitriol o 1,25(OH)<sub>2</sub>D (dihidroxivitamina D) que es la forma activa de la vitamina.

### **3.2.2. OSTEOPOROSIS**

#### **3.2.2.1. Definición**

La osteoporosis es una enfermedad generalizada del esqueleto que consiste en una baja DMO y una alteración de la microarquitectura que conllevan una mayor fragilidad ósea con el consecuente riesgo de fractura (Fx).

Es la enfermedad metabólica ósea más frecuente y su prevalencia aumenta con la edad. En Europa, afecta al 21% de las mujeres y al 6% de los hombres mayores de 50 años. (29). Se estima que 1 de cada 3 mujeres y que 1 de cada 5 hombres mayores de 50 años sufrirán una fractura osteoporótica (29).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció su definición mediante criterios densitométricos con T-score < -2.5 desviaciones estándar (DE) con respecto a la media de la población de referencia (valor para mujeres blancas posmenopáusicas y en cualquier localización) (29).

Los valores de DMO por debajo de la normalidad que no alcanzan los valores de OP corresponden a una situación denominada osteopenia.

#### **3.2.2.2. Diagnóstico**

El diagnóstico de la osteoporosis se realiza preferentemente a través de la realización de la densitometría ósea técnica de absorciometría por rayos X con doble nivel de energía X (DXA) que es la técnica “gold Standard”. Las localizaciones habituales exploradas son la columna lumbar (L1-L4), fémur proximal y el radio distal.

La DMO es la cantidad de masa ósea por unidad de volumen (gr/cm<sup>3</sup>) o por unidad de área (gr/cm<sup>2</sup>). Su resultado se expresa generalmente en valores de índice T (o

T-score) que es el número de desviaciones estándar (DE) en que la medición de DMO difiere de la DMO de la población sana de 20 a 29 años (edad correspondiente al “pico” máximo de la DMO que se alcanza a lo largo de la vida). También puede expresarse mediante el índice Z (o Z-score) que se obtiene al comparar la medición de DMO con los valores de referencia de sujetos de igual sexo y edad.

En la tabla 5 se exponen los criterios densitométricos de diagnóstico de osteoporosis y de osteopenia.

Tabla 5. Criterios densitométricos de osteoporosis y osteopenia según la OMS (30)

Diagnóstico	Valores de T-score
Normal	$\geq -1$ DE
Osteopenia	$< -1$ y $> -2.49$ DE
Osteoporosis	$\leq -2.5$ DE
Osteoporosis establecida	$\leq -2.5$ DE + fractura

### 3.2.2.3. Tratamiento

En las pacientes que precisan tratamiento para la osteoporosis pueden utilizarse diversos fármacos, los autorizados por la FDA (Food and Drug Administration) y la EMEA (European Medicines Agency) se exponen a continuación:

**Bisfosfonatos (BF):** es el grupo más utilizado. Inhiben la resorción ósea reduciendo el reclutamiento, la activación y la supervivencia del osteoclasto. Su vida media en el hueso es muy prolongada. Alendronato, risedronato y zoledronato reducen el riesgo de fractura vertebral, no vertebral y de cadera. Ibandronato no la ha demostrado en cadera y en las no vertebrales sólo en subpoblaciones. Pueden provocar esofagitis y su relación con el cáncer de esófago no es clara. Se ha asociado su uso a un mayor riesgo de fracturas atípicas de fémur y en ocasiones a osteonecrosis de maxilar (31).

**Terapia hormonal sustitutiva** (estrógenos y progestágenos): a partir del año 2002 dejó de ser el tratamiento de primera línea en la osteoporosis postmenopáusica por su asociación a fenómenos cardio-embólicos y al cáncer de mama (32).

**Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos:** Raloxifeno y bazedoxifeno. Inhiben la producción de interleukina 6, factor tumoral alfa y el RANKL disminuyendo la resorción ósea. Están aprobados para su uso en la OP posmenopáusica (33,34). Al suspenderlos sus beneficios se pierden en 1-2 años. Pueden incrementar el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa. Raloxifeno sólo ha mostrado eficacia sobre fracturas vertebrales mientras que bazedoxifeno también en no vertebrales en mujeres con alto riesgo de fracturas.

**Teriparatida (PTH-1-34):** Es el único fármaco exclusivamente anabólico disponible en España. Favorece la diferenciación de los osteoblastos y disminuye su apoptosis (33). Está aprobado en mujeres posmenopáusicas, en la OP esteroidea y hombres con alto riesgo de fractura. Reduce el riesgo de fractura vertebral y no vertebral. Se usa durante un periodo no mayor a dos años y sus efectos sobre la masa ósea se prolongan al menos 2 años.

**Denosumab:** es un anticuerpo monoclonal contra el RANKL que produce una disminución de la diferenciación, activación y supervivencia del osteoclasto (33). Está aprobado su uso en mujeres posmenopáusicas y hombres con alto riesgo de fracturas o cáncer de próstata en supresión hormonal. Reduce el riesgo de fractura vertebral y no vertebral.

**Calcitonina:** reduce la resorción ósea inhibiendo la actividad del osteoclasto. El estudio PROOF no ha confirmado la eficacia de la calcitonina en el tratamiento la osteoporosis postmenopáusica (34).

**Ranelato de estroncio:** tiene doble acción anabolizante y resorptiva. Favorece la síntesis de colágeno, la diferenciación y proliferación osteoblástica e inhibe la osteoclastogénesis (33). Por presentar efectos secundarios cardiovasculares se ha restringido su indicación, no recomendándose su utilización en nuevos casos.

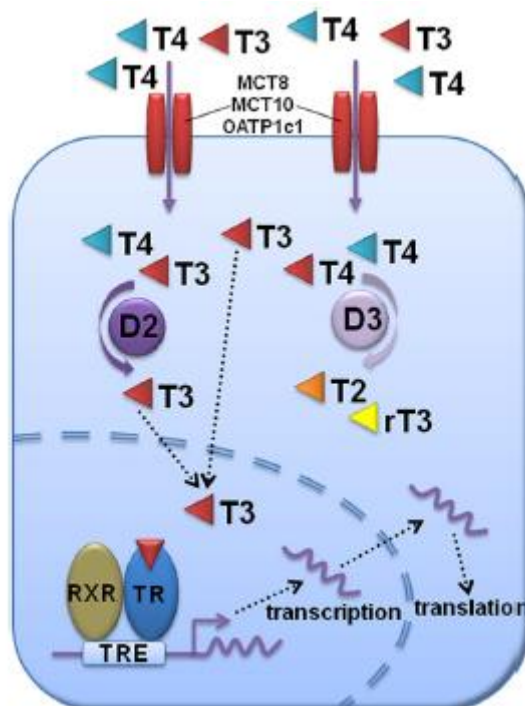
### 3.3. HORMONAS TIROIDEAS Y HUESO

Las hormonas tiroideas (HHTT) y el hueso están estrechamente relacionados ya que las HHTT son reguladoras clave del remodelado óseo.

#### 3.3.1. MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS HHTT

El tiroides secreta pro-hormona tiroxina (T4) y pequeñas cantidades de triyodotironina (T3, la hormona activa). Ambas hormonas, T4 y T3, entran en las células diana a través de transportadores específicos de membrana entre ellos los transportadores 8 y 10 del monocarboxilato (MCT8 y MCT10) y el OATP1c1. Una vez en el interior de la célula la enzimas desyodinasa D2 (D2) convierte la T4 a T3 y la desyodinasa D3 (D3) inactiva tanto a T3 como a T4 convirtiéndolas a T2 y T3 reversa (T3r). La T3 entra en el núcleo donde se encuentran 3 tipos de receptores de hormonas tiroideas (TR): TR $\alpha$ 1, TR $\beta$ 1 y TR $\beta$ 2 a los que se une formando un heterodímero con el receptor X retinoide (RXR) que une a su vez a la secuencia de ADN denominada “elemento de respuesta a HHTT” (TRE) del gen diana de T3 controlando su expresión (36).

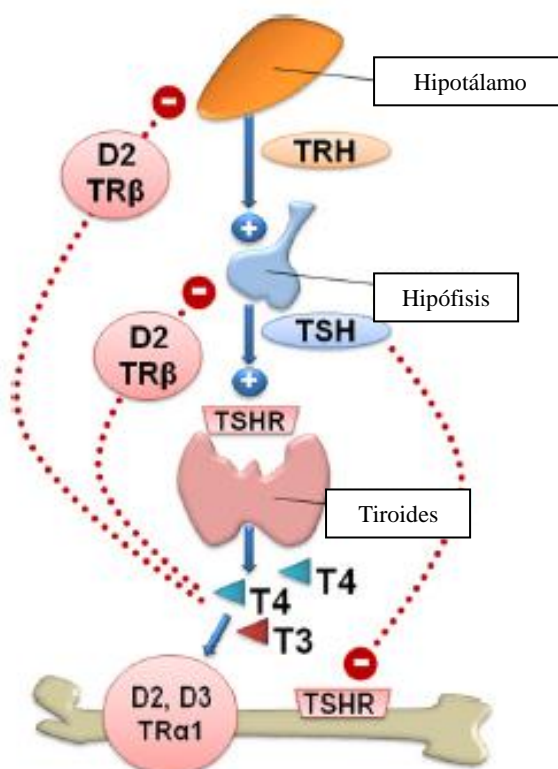
Figura 7. Mecanismo de acción de las hormonas tiroideas (36).



### 3.3.2. RELACIÓN EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-HUESO

El transportador MCT8 también se expresa en condrocitos de la placa de crecimiento, osteoblastos y osteoclastos y su expresión es regulada por el estado tiroideo aunque la importancia funcional no está bien establecida. La D3 se expresa también en condrocitos y la D2 en los osteoblastos maduros. Además, las isoformas TR $\alpha$ 1 y TR $\beta$ 1 del receptor de hormonas tiroideas (TSHR) también se expresan en hueso (condrocitos de la placa de crecimiento, células estromales de la médula ósea, osteoblastos y osteoclastos) y se considera a TR $\alpha$ 1 como el principal mediador de la acción de T3 en el hueso. La isoforma TR $\beta$ 2 únicamente se expresa en el hipotálamo (HT) y en la hipófisis (HF) (36).

Figura 8. Interacción eje HT-HF-Hueso (36).



La T3 estimula la actividad osteoblástica directamente y a través de múltiples factores de crecimiento y citoquinas (37) además de estimular la diferenciación osteoclástica (38).

Según los hallazgos de Abe y cols (39) la TSH tiene un efecto directo sobre el remodelado mediante sus receptores presentes en los precursores de los osteoblastos y osteoclastos mientras que otros estudios como el de Ma y cols (40) sugieren que la

TSH realiza una regulación negativa de la osteoclastogénesis realizando una acción protectora ósea.

### **3.3.3. RELACIÓN ENTRE DENSIDAD MINERAL ÓSEA Y FUNCIÓN TIROIDEA**

**En eutiroidismo:**

Existen estudios en mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas que valoran el efecto de las HHTT sobre la densidad mineral ósea (DMO).

En un estudio realizado por Baqi y cols (41) comparando los resultados de 40 mujeres premenopáusicas eutiroides frente a premenopáusicas en tratamiento con levotiroxina oral (LT4), se observó que independientemente de recibir o no tratamiento con LT4 existía una correlación significativa positiva entre la DMO a nivel de columna lumbar (CL) y cadera y los niveles de TSH así como una correlación negativa entre niveles de TSH y los marcadores osteocalcina (OC) y Ntx. Los valores de tiroxina libre (T4L) mostraron una correlación negativa significativa con las DMO a nivel lumbar y cadera y una correlación significativa positiva con los marcadores de remodelado óseo. El estudio encontró resultados más favorables en cuanto a DMO y niveles de MRO en las pacientes con TSH > 0.3 mcU/l que en aquellas con valores < 0.3 mcU/l.

La mayoría de los estudios realizados en mujeres postmenopáusicas muestran una asociación entre los niveles en rango alto normal de HHTT y menores valores de DMO con incremento de riesgo de fractura no vertebral (36). Por ejemplo, en un estudio realizado por Kim y cols (42) en el año 2006 sobre 959 mujeres postmenopáusicas coreanas se estudiaron los resultados de DMO en un grupo formado por mujeres con hipertiroidismo subclínico (TSH <0.5 mU/L) y con normofunción tiroidea (TSH >0.5 mU/L) subdividiendo a estas últimas por quintiles de TSH. La conclusión de este estudio fue que las mujeres con valores de TSH en el límite normal bajo mantuvieron menores valores de DMO en columna y cuello femoral que aquellas con TSH en el límite normal alto. De forma similar Morris y cols (43) en el año 2007 en una muestra de 581 mujeres sanas americanas describió un riesgo 5 veces mayor de

osteoporosis en las mujeres con valores de TSH en límite normal-bajo con respecto a aquellas con TSH en límite normal-alto. Uno de los últimos estudios publicados en 2016 realizado por Hwangbo y cols (44) en 1376 sujetos eutiroideos (648 mujeres y 728 hombres) no se encontraron asociaciones significativas entre los valores de TSH o de T4L y la DMO pero sí con la microarquitectura ósea ya que valores de T4L en límite alto normal suponían menores valores de TBS.

#### **En hipotiroidismo:**

Durante una situación de hipotiroidismo la duración del ciclo de remodelado aumenta ya que se duplica el tiempo de la fase de resorción osteoclástica y se cuadruplica el tiempo de formación osteoblástica lo que disminuye el remodelado óseo e incrementa la masa ósea (36). El hipotiroidismo subclínico consiste en la elevación de los niveles de TSH con valores normales de T4 y T3 mientras que el primario franco incluye la disminución de los niveles de ambas hormonas (T4 +/- T3).

Existen resultados contradictorios en cuanto al efecto del tratamiento con levotiroxina oral sobre la masa ósea en pacientes con hipotiroidismo subclínico. Algunos estudios como los de Kung y cols en mujeres premenopáusicas (45) y Schneider y cols (46) en postmenopáusicas detectaron disminuciones de DMO tras iniciar terapia sustitutiva con LT4 oral. En un estudio español más reciente de Pedrera-Zamorano publicado en 2013 (47) se compararon los resultados de masa ósea de 225 mujeres con hipotiroidismo subclínico en tratamiento sustitutivo (45 premenopáusicas y 180 postmenopáusicas) con 238 mujeres (58 premenopáusicas y 180 postmenopáusicas) con hipotiroidismo subclínico sin tratar no encontrándose diferencias significativas en sus DMO salvo en el caso de las mujeres postmenopáusicas tratadas que presentaron mayores niveles de DMO en columna lumbar que las no tratadas.

En el caso del hipotiroidismo primario franco también existen resultados contradictorios en cuanto al efecto de la terapia sustitutiva sobre la masa ósea. Uno de los últimos estudios publicados es el de Karimifar y cols (48) realizado en mujeres mayores de 50 años que detectó menores niveles de DMO en las mujeres que recibían tratamiento que en los controles.

## En **hipertiroidismo**

La disminución de los niveles de TSH con normalidad de los niveles de HHTT se denomina hipertiroidismo subclínico. Esta situación se ha asociado en diversos estudios a un incremento del remodelado óseo con disminución de DMO e incremento del riesgo de fracturas en mujeres postmenopáusicas dato confirmado en un reciente metaanálisis de Blum y cols (49) especialmente en casos con  $TSH < 0.1 \text{ mU/L}$ .

En algunos estudios, sin embargo, los resultados son diferentes. Por ejemplo, en un estudio de Saler y cols (49) de 2015 se incluyeron 168 mujeres premenopáusicas de las cuales 86 presentaban una situación de hipertiroidismo subclínico y 82 normofunción tiroidea. No se encontraron diferencias significativas en las densidades óseas entre ambos grupos.

Sin embargo, el hipertiroidismo establecido (TSH disminuida con HHTT elevadas) se ha asociado claramente a un incremento del remodelado óseo con acortamiento del ciclo de remodelado y disminución de masa ósea tanto en mujeres pre como postmenopáusicas (51,52).



## **IV. OBJETIVOS**

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1. OBJETIVO PRINCIPAL:**

Estudiar la evolución de la densidad mineral ósea y microarquitectura trabecular (TBS) en mujeres con carcinoma diferenciado de tiroides intervenido mediante tiroidectomía total y en tratamiento supresor con levotiroxina a largo plazo.

### **4.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS:**

4.2.1. Estudiar la influencia sobre la densidad mineral ósea y los marcadores de remodelado óseo de:

4.2.1.1. Estado menopáusico

4.2.1.2. Hipoparatiroidismo postquirúrgico

4.2.1.3. Supresión de TSH

4.2.1.4. Parámetros antropométricos

4.2.2 Analizar la incidencia de fracturas.

## **V. PACIENTES Y MÉTODOS**

## **5. PACIENTES Y MÉTODOS**

### **5.1. TIPO DE ESTUDIO**

Se realizó un estudio observacional longitudinal de cohorte única y prospectivo con medida en dos ocasiones de las variables incluidas.

### **5.2. ÁMBITO, SUJETOS Y MARCO DEL ESTUDIO**

Se incluyeron pacientes atendidos en la consulta monográfica de cáncer de tiroides del Hospital Doce de Octubre desde el año 1992 a 2013.

Se revisaron 1747 pacientes de las cuales se seleccionaron las 170 pacientes que cumplían los criterios de inclusión.

Todas las pacientes disponían de estudios densitométricos realizados a lo largo del seguimiento y aceptaron voluntariamente la participación en el estudio y firmaron el consentimiento informado.

### **5.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

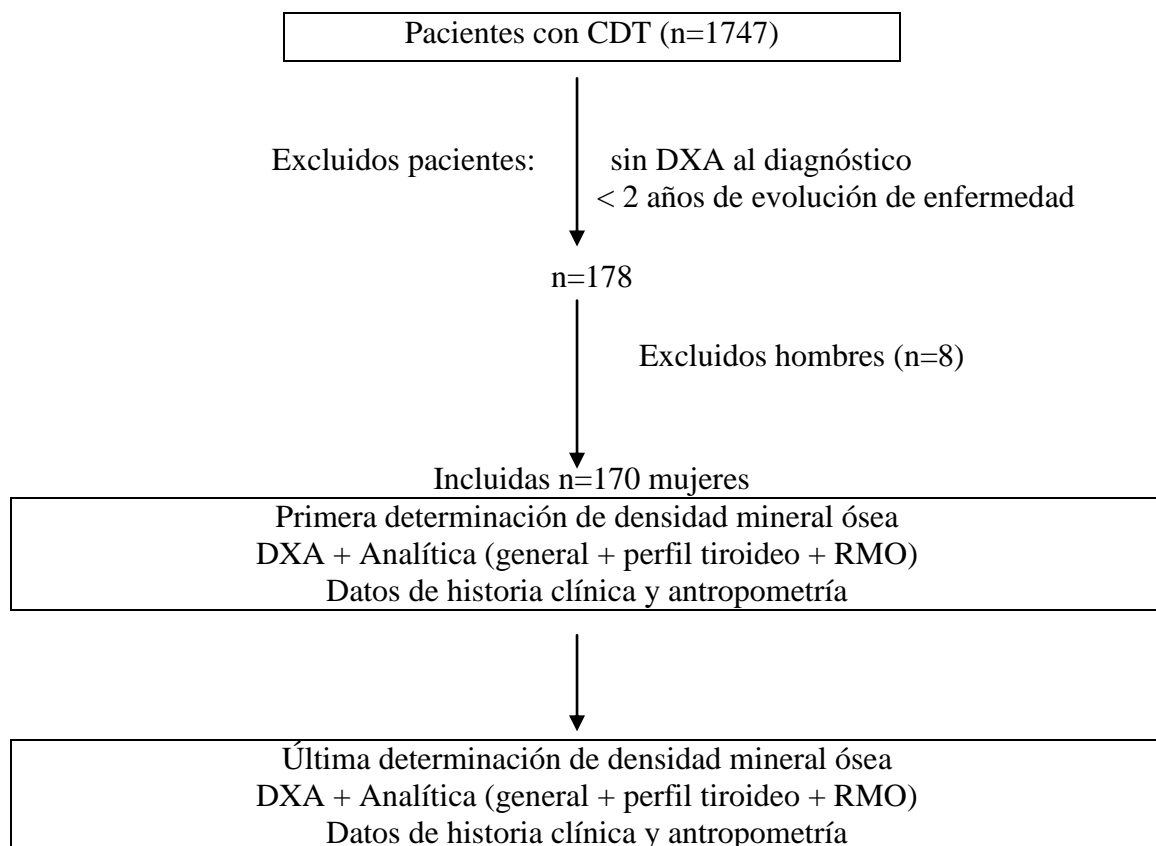
- Sexo femenino.
- Edad mayor a 18 años.
- Diagnóstico de CDT.
- Disponer de densitometría ósea realizada al diagnóstico del cáncer de tiroides.
- Tiempo mínimo entre la primera y última densitometría de 2 años.
- Ausencia de antecedente personal de tratamiento antiosteoporótico previo al diagnóstico del CDT.
- Ausencia de toma de tratamientos previos o actuales que puedan afectar a la masa ósea (corticoterapia, terapia hormonal sustitutiva, tratamiento antiosteoporótico, hormona de crecimiento).
- Ausencia de enfermedades que puedan afectar al metabolismo óseo (acromegalia, hiperparatiroidismo, enfermedades inflamatorias crónicas).

#### 5.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Sexo masculino.
- Edad inferior a 18 años.
- Diagnóstico de cáncer de tiroides no diferenciado.
- Menos de 2 años de enfermedad.
- Antecedente de toma de tratamiento antiosteoporótico previo al diagnóstico del CDT.
- Antecedente de tratamientos que puedan afectar a la masa ósea.
- Presencia de enfermedades que puedan afectar a la masa ósea.

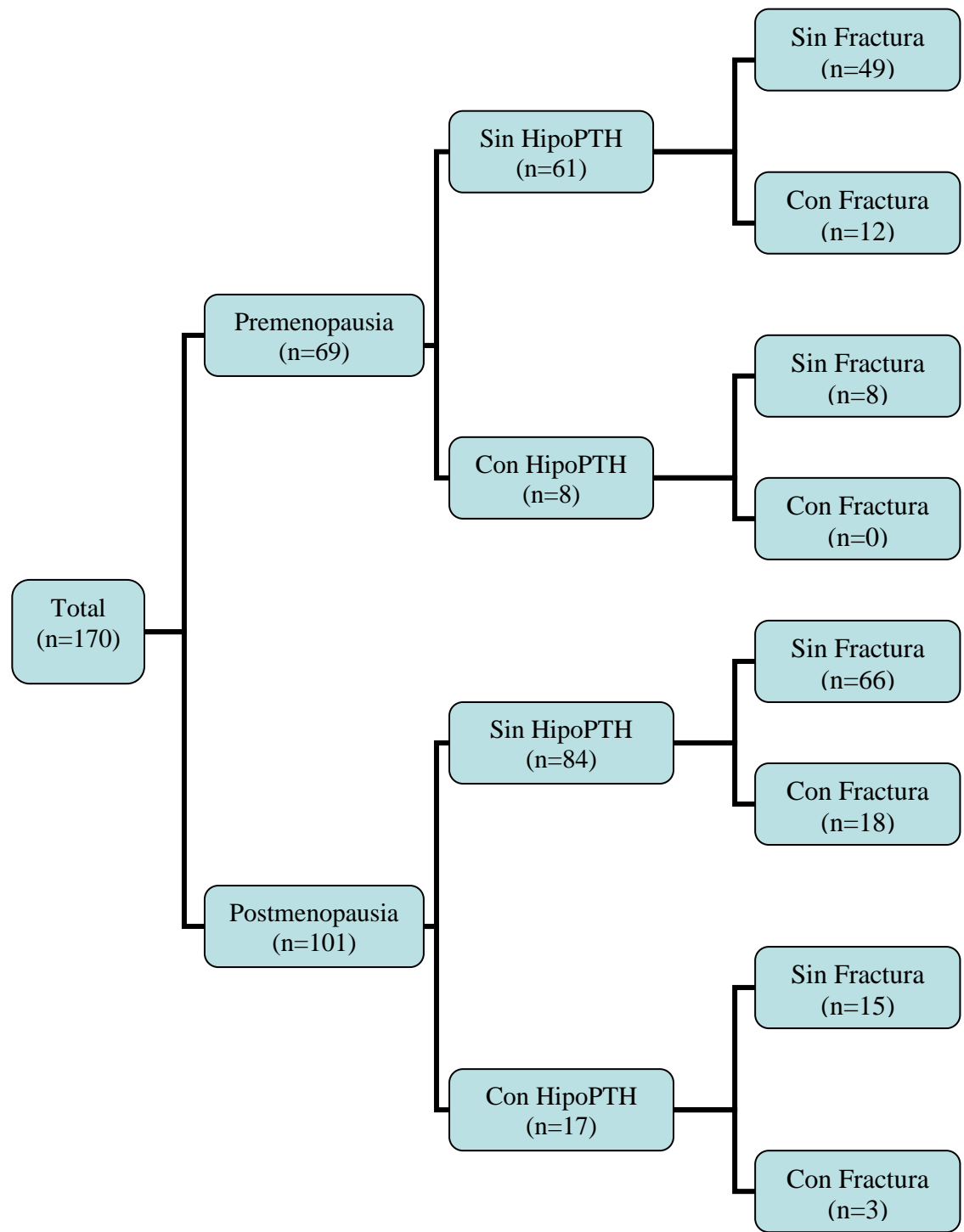
#### 5.5. DISEÑO DEL ESTUDIO

Figura 9. Diseño del estudio.



La muestra se subdividió de la siguiente manera para realizar el análisis estadístico (Fig 10):

Figura 10. División por subgrupos



### Grupos de supresión de TSH:

El análisis estadístico también se realizó en función del grado de supresión de TSH y se realizaron subgrupos según las recomendaciones actuales de la ATA (20).

- Supresión fuerte: TSH <0.1 mcU/ml.
- Supresión moderada: TSH entre 0.1 y 0.5 mcU/ml.
- Normalidad o no supresión: TSH  $\geq$  0.5 mcU/ml.

### Grupos según índice de masa corporal (IMC):

En cuanto a los subgrupos por IMC, el análisis estadístico tuvo en cuenta la siguiente subdivisión del IMC:

IMC normal (18.5-24.9).

IMC sobrepeso (IMC 25-29.9).

IMC obesidad (IMC  $\geq$ 30).

### Rango de tiempo entre DXAs:

Se subdividió la muestra en función del tiempo de seguimiento (tiempo entre DXAs) por cuartiles ya que dicha medida ordena y divide en cuatro subconjuntos de igual cardinalidad (tabla 6):

Tabla 6. Subgrupos por cuartiles de tiempo.

Tiempos entre DXAs (años)	Frecuencia	Porcentajes (%)
< 7 años	39	22.94
7-10	47	27.65
11-20	41	24.12
$\geq$ 21	43	25.59

Para valorar el tiempo de aparición de los cambios de la masa ósea se realizaron grupos para el análisis estadístico en función del tiempo transcurrido entre ambas densitometrías, es decir, del tiempo de supresión:

- Pacientes con < 5 años de supresión.
- Pacientes con 6-10 años de supresión.
- Pacientes con > 10 años de supresión.

## 5.6. RECOGIDA DE DATOS

Los datos (variables antropométricas, densitométricas, analíticas y de historia médica) al comienzo del estudio se obtuvieron mediante revisión de la historia clínica.

De las densitometrías realizadas se seleccionaron dos, la primera coincidente con el diagnóstico del CDT y la última realizada en la última revisión.

Los datos recogidos fueron los siguientes:

- Edad actual y al diagnóstico del CDT.
- Edad de menarquia y de menopausia.
- Raza.
- Peso, talla e índice de masa corporal (IMC).
- Antecedentes familiares de osteoporosis o de fractura de cadera.
- Tipo de CDT (papilar, folicular).
- Estadio del CDT.
- Dosis de radioyodo recibida.
- Presencia de hipoparatiroidismo postquirúrgico permanente.
- Dosis de levotiroxina total y por kilo de peso.
- Hábito tabáquico y enólico.
- Antecedente de diabetes mellitus.
- Antecedente de enfermedad de Graves-Basedow o de tiroiditis linfocitaria crónica.
- Antecedente de fractura a lo largo del seguimiento, tipo y localización.
- Antecedente de toma de fármaco antiosteoporótico durante el seguimiento, tipo de fármaco y duración de tratamiento.
- Cantidad en miligramos al día de calcio ingerido en lácteos.
- Minutos al día de actividad física (caminar).
- Años de realización de la DXA inicial y final.
- Tiempo transcurrido entre ambas densitometrías.
- Valores de TBS, DMO, T score y Z score en las localizaciones CL, CT, CF, RUD y 1/3distalR.
- Localizaciones de la osteoporosis o de la osteopenia detectadas.



Las variables analíticas extraídas fueron las siguientes:

- TSH: se ha utilizado el kit ARCHITEC TSH, mediante inmunoensayo de micropartículas por quimioluminiscencia (CMIA) de tercera generación con una sensibilidad funcional de  $\leq 0,01 \mu\text{UI/mL}$ . Trazabilidad del resultado superior al 95%.
- T4L (ng/dl): se ha realizado mediante electroquimioluminiscencia (ECLIA)
- Tiroglobulina: se ha realizado mediante un ensayo inmunométrico quimioluminiscente en fase sólida, denominado IMMULITE 2000 que tiene una sensibilidad funcional de 0,9 ng/mL (1,4 pmol/L). Trazabilidad del resultado superior al 95%.
- Ac anti-Tiroglobulina: se ha usado el kit ARCHITECT Anti-Tg, un inmunoensayo de micropartículas por quimioluminiscencia (CMIA) con una sensibilidad funcional de 0,3 UI/mL. Trazabilidad del resultado superior al 95%.
- PTH (pg/ml): se realizó en suero mediante un ensayo inmunométrico quimioluminiscente en equipo IMMULITE 2000 (DPC). Su sensibilidad analítica es de 3 pg/ml. La imprecisión total oscila entre un 4.2 y 8.8 % de coeficiente de variabilidad (CV). El rango de normalidad es de 7-57 pg/ml.
- Fosfatasa alcalina ósea (unidades/L): se ha realizado mediante E.L.I.S.A.
- Calcidiol (25 OH Vitamina D): se determinó mediante inmunoensayo enzimático (IDS) manual con lavado y lectura automática. La sensibilidad analítica es de 1.0 ng/ml y la imprecisión total oscila entre un 4.6 y un 8.7% de CV. El rango de normalidad es de 13-58 ng/ml.
- Betacrosslaps: se determinó mediante ensayo quimioluminiscente tipo sandwich en un equipo ELECSYS 1010 (Roche diagnostics). Tiene una sensibilidad analítica de 0.01 ng/ml y una imprecisión total que oscila entre un 1.6 y un 4.7% de CV. El rango de normalidad es de 0.2 a 0.704 ng/ml.
- Osteocalcina (ng/ml): se ha realizado mediante electroquimioluminiscencia (ECLIA).
- Calciuria de 24 horas: realizada mediante técnica bioquímica colorimétrica.
- Parámetros bioquímicos de rutina por autoanalizador: calcio, fósforo, albúmina, creatinina.

El **cuestionario de ingesta de calcio** en lácteos permitió calcular los miligramos al día consumidos de la siguiente manera:

Tabla 7. Cuestionario ingesta de calcio en lácteos al día **(53)**

Tipo de alimento	Cantidad	Calcio (mg) por medida casera
Leche (entera,semi,desnatada)	1 taza (250 ml)	300 mg
Yogur natural	1 yogur (125 g)	152
Yogur natural con fruta	1 yogur (125 g)	143
Yogur desnatado	1 yogur (125 g)	200
Yogur desnatado con fruta	1 yogur (125 g)	177
Queso Burgos	Tarrina 75 g	140
Queso manchego curado	2 cuñas (60 g)	468
Queso tierno	2 cuñas (60 g)	158
Quesito en porciones	1 quesito (15 g)	45
Petit Suisse natural o sabores	1 unidad (50 g)	55
Flan de huevo / natillas	1 unidad (100 g)	80
Flan de vainilla	1 unidad (100 g)	108
Arroz con leche (Danone)	1 unidad (140 g)	137
Actimel natural	1 unidad (100 g)	136
Cuajada	1 unidad (135 g)	225

Los pacientes con hipoPTH postquirúrgico, osteopenia y osteoporosis recibieron tratamiento con calcio y vitamina D (dosis media de 1000 mg y 400 unidades respectivamente) y aquellas con niveles de vitamina D inferiores a 20 ng/ml recibieron tratamiento con calcifediol hasta conseguir niveles dentro de rango de normalidad (> 30 ng/ml).

## 5.7. MEDICIÓN DE MASA ÓSEA

Para la determinación de la densidad mineral ósea se utilizó la técnica de absorciometría dual de rayos X (DXA) mediante el densitómetro Hologic QDR 1000/W y el QDR-4500 HOLOGIC INC que sustituyó al primero.

Los dos densitómetros Hologic ofrecen resultados que se asumen como comparables ya que presentan cocientes de variación < 0.35.

El control de calidad se realiza mediante el escaneado diario del fantoma de columna antropomórfico. Los resultados del escaneado se añaden a la base de datos dando un resultado de la comparación diaria de 20 medidas que es la base de la autocalibración continua del sistema. El cociente de variación de la DMO en columna lumbar es de 0.35%.

Se determinaron las densidades minerales óseas (DMO) (gramos/cm<sup>2</sup>), T score y Z score en todas las localizaciones (columna, cadera y radio).

Los valores de densidad mineral ósea (DMO) se expresan en gr/cm<sup>2</sup>, T-score y Z score que se realizaron en dos ocasiones, al diagnóstico del cáncer y en la última revisión. El tiempo medio entre ambas DXAs fue de 12.18±6.25 (rango 2-22 años). Los cambios en las DMO se expresan como porcentaje de cambio calculados con la siguiente fórmula:

$$\text{DMO tiempo final} - \text{DMO tiempo inicial} / \text{DMO tiempo inicial} \times 100.$$

#### ▪ Densitometría ósea. Descripción de la técnica.

Se basa en la ley general de atenuación o absorción de la energía de un rayo cuando pasa a través de un tejido. Dicha absorción depende de la densidad del tejido que atraviesa, siendo prácticamente nula en el aire, superior en partes blandas y muy superior en tejidos óseos.

La DMO es proporcional a la atenuación de la radiación ocasionada por el tejido óseo. En el caso de la DXA el haz de rayos (rayos X) es dual con energías fotónicas altas y bajas (un haz de 70 y otro de 140 kilo-electro-voltios). Un sistema informático dirige el proceso y produce la digitalización y análisis de las energías captadas por el sistema de detección definiendo el área de interés y eliminando elementos sin valor.

Figura 11. Uso del fantoma para calibración.

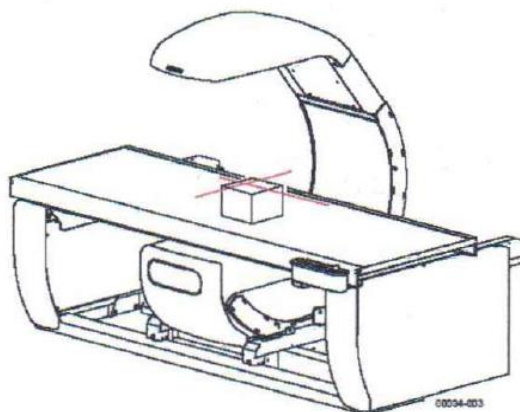
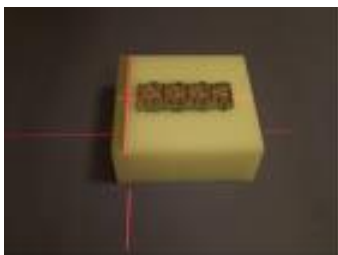


Figura 12. Componentes de la unidad de exploración.

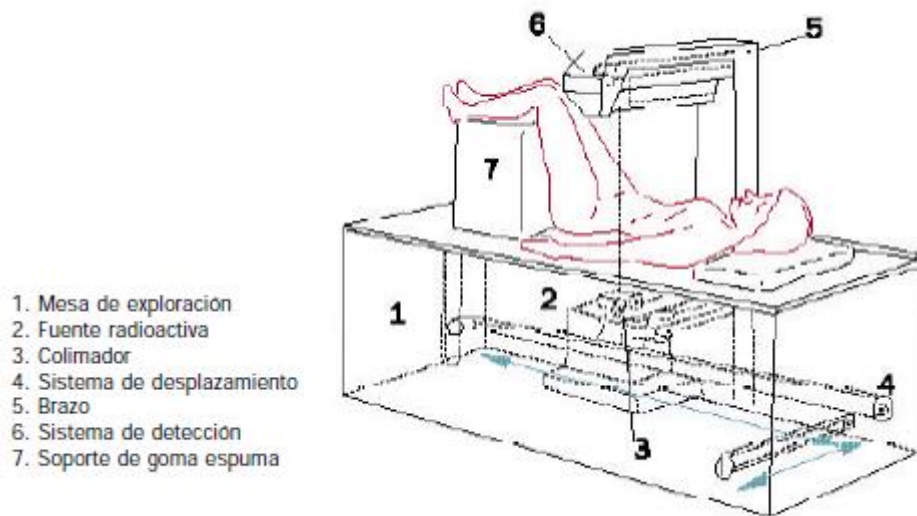
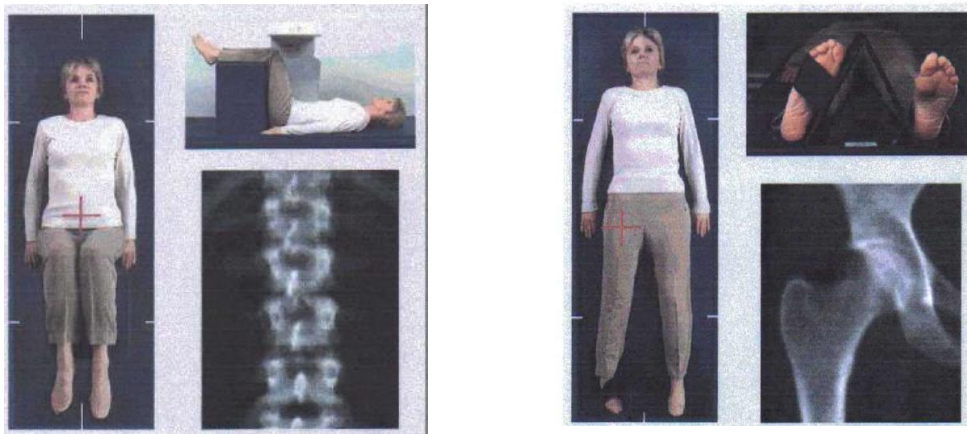
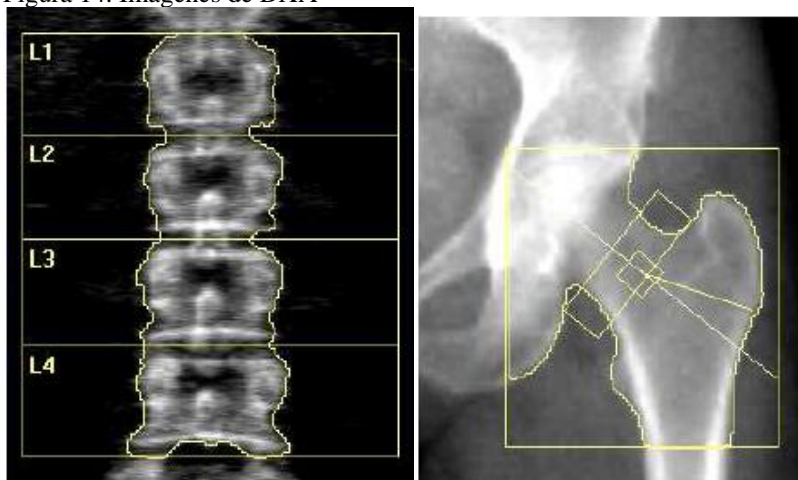


Figura 13. Posición para columna (A) y cadera (B)



Los resultados de la exploración incluyen las imágenes de las áreas exploradas (columna, cadera, radio):

Figura 14. Imágenes de DXA



Columna: L1-L4

Cadera derecha

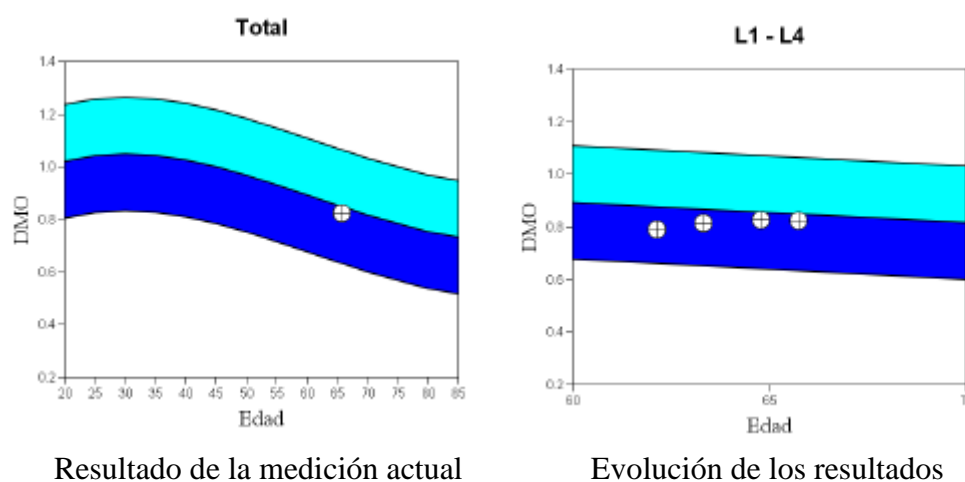
Figura 15. Imágenes de DXA



También se muestra el resultado de la DMO en las gráficas siguientes.

La banda azul clara se corresponde con el área entre el valor medio por cada grupo de edad y +2 desviaciones estándar (DE) y la banda azul oscura con el área entre el valor medio para grupo de edad y -2 DE. Ofrece dos gráficas, una con el resultado de la medición realizada y otra gráfica con todos los resultados previos para ver la evolución de la DMO en el tiempo.

Figura 16. Gráficos del informe de la DXA



Resultado de la medición actual

Evolución de los resultados

También aparece en el informe tablas resumen de los resultados previos con valores absolutos y porcentajes de cambio.

Figura 17: Tabla de resultados del informe de la DXA

T-score vs. Blanca Mujer; Z-score vs. Blanca Mujer. Fuente: BMDCS/Hologic

**Resumen de resultados DEXA: L1 - L4**

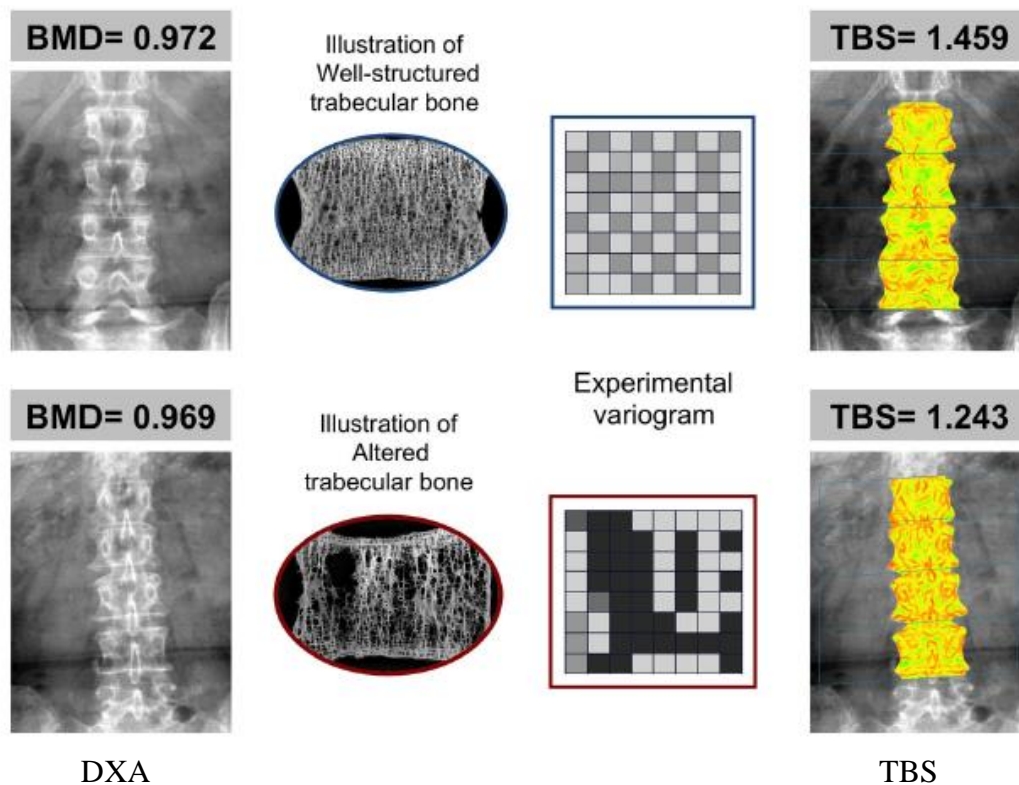
Fecha exploración	Edad	DMO (g/cm <sup>2</sup> )	T-score	Cambio de DMO versus línea basal	Cambio de DMO versus previo
10.05.2013	65	0.825	-2.0	4.1%*	-0.2%
22.05.2012	64	0.826	-2.0	4.4%*	1.4%#
10.12.2010	63	0.815	-2.1	3.0%#	3.0%#
05.10.2009	62	0.792	-2.3		

\* Denota importancia en un 95% de nivel de confianza, el cambio significativo mínimo (LSC) es de 0.022326 g/cm<sup>2</sup>  
# expresa métodos de análisis o tipos de exploraciones diferentes.

### ▪ Microarquitectura trabecular (Trabecular Bone Score)

En 2008 se introdujo un software que realizaba una nueva medición aplicada a la DXA de columna lumbar clásica que permitía valorar la microarquitectura ósea en dicha localización de forma indirecta evaluando las diferentes escalas de grises de los píxeles de las imágenes obtenidas en la DXA proyectando una imagen tridimensional en una de dos dimensiones. Esa determinación se denomina Trabecular Bone Score (TBS) (54,55) y parece ayudar a predecir el riesgo de fractura independientemente de la DMO.

Figura 18. Principio del TBS: conversión de imagen 3D de DXA en 2D (55)



Algunos estudios prospectivos muestran la capacidad predictiva de fractura del TBS en mujeres postmenopáusicas (55). Además, varios estudios en mujeres postmenopáusicas han demostrado que los valores de TBS son menores en mujeres que han sufrido fracturas que en las que no han presentado ninguna independientemente del T-score obtenido en la DXA (Osteoporosis u osteopenia) (56).

El valor de TBS va disminuyendo progresivamente con la edad y a día de hoy en la práctica clínica habitual aún no hay un punto de corte bien establecido que permita la diferenciación entre valores normales y anormales de TBS (55).

## **5.8. EVALUACIÓN ESTADÍSTICA DE LOS RESULTADOS.**

Las variables categóricas se describieron mediante el porcentaje absoluto y relativo. Se han analizado mediante tablas de contingencia y el test de Chi-cuadrado o test de Fisher.

Las variables continuas fueron resumidas mediante la media y la desviación típica. Se comprobó mediante el test de Kolmogorov-Smirnoff la normalidad de las variables. Se utilizó la prueba no paramétrica de Wilcoxon o test no paramétrico de Kruskal Wallis, si son más de dos categorías, para el estudio transversal. Y para el estudio longitudinal se utilizó la t de Student.

Se establecieron las correlaciones entre las variables continuas mediante el test de correlación de Pearson.

La regresión lineal múltiple sirvió para valorar la dependencia e influencia de las variables entre sí.

Se consideró el nivel de significación  $\alpha = 0,05$ . En comparaciones múltiples se utilizó Bonferroni.

El entorno de computación estadístico SAS (versión 9.3) fue el utilizado en la presente tesis.

## **VI. RESULTADOS**



## 6. RESULTADOS

### 6.1. ANTECEDENTES PERSONALES Y VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS

Se subdividió la muestra de pacientes en función del estado menopáusico (pre o postmenopáusica en el momento de la primera densitometría), la presencia de hipoPTH postquirúrgico, el grado de supresión de TSH, el IMC y la presencia de fracturas.

#### **Estado menopáusico:**

Se incluyeron en el estudio 170 mujeres caucásicas diagnosticadas de CDT con una edad media al diagnóstico de  $51.39 \pm 11.92$  años, de las cuales 69 (40.58%) eran premenopáusicas al momento de realizar el primer estudio densitométrico y 101 (59.41%) eran postmenopáusicas. El tiempo medio entre las 2 DXAs seleccionadas fue de  $12.18 \pm 6.25$  años (rango 2-22 años).

#### **Hipoparatiroidismo postquirúrgico (hipoPTH):**

Los porcentajes de hipoPTH postQx fueron: 14.71% (n=25) en el total de la muestra, 11.59% (n=8) en premenopáusicas y del 16.83% (n=17) en postmenopáusicas.

En el momento de la realización de la primera DXA eran **diabéticas** el 4.71%(n=8) siendo 2 premenopáusicas y 6 postmenopáusicas. El porcentaje final de diabéticas se elevó al 11.18% (n=19) por aparición de 11 nuevos casos de diabetes en el grupo de postmenopáusicas.

Al inicio del estudio de las 170 pacientes, un 29.81% tenían un **IMC** en normopeso, un 44.72% en sobrepeso y un 25.47% en obesidad. Al final del estudio de las 170 pacientes un 24.69% se mantenía en normopeso, un 40.74% en sobrepeso y un 34.57% eran obesas.

### 6.1.1. VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS EN LA PRIMERA REVISIÓN

Tabla 8. Variables antropométricas en la primera revisión en la muestra total (n=170).

Variables	Muestra total (n=170)
Edad (años)	51.39±11.92
Tiempo entre DXAs (años)	12.18±6.25
Edad menarquia (años)	13.09±1.75
Edad menopausia (años)	48.47±4.37
Peso (kgs)	67.09±11.55
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27.27± 4.75

Tabla 9. Variables antropométricas en la primera revisión en los grupos de pre y postmenopáusicas.

Variables	Premenopáusicas Total (n=69)	Postmenopáusicas Total (n=101)	p valor
Edad (años)	41.42±8.83	58.21±8.45	<0.001
Tiempo entre DXAs (años)	13.62±6.43 rango 3-22	11.19±5.96 rango 2-22	0.0227
Edad (años) Menarquia	12.77±1.57	13.31±1.84	0.0581
Peso (kgs)	65.76±13.02	68.03±10.36	0.0264
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26.2± 5.05	28.02± 4.4	0.0022

Las mujeres postmenopáusicas presentaban medias de edad, peso e IMC significativamente superiores a las premenopáusicas. El tiempo entre DXAs fue significativamente mayor en premenopáusicas. No hubo diferencias significativas entre las medias de edad de menarquia (Tabla 9).

Cuando comparamos las variables antropométricas en función de la situación de hipoPTH, ni en el grupo de premenopáusicas ni en postmenopáusicas hay diferencias significativas entre mujeres sin y con hipoPTH como exponemos en las tablas 10-11.

Tabla 10. Variables antropométricas en la primera revisión en premenopáusicas en función de la presencia de hipoparatiroidismo (n=69).

Variables	Premenopáusicas (n=69)		
	Sin HipoPTH (n=61)	Con HipoPTH (n=8)	p valor
Edad (años)	41.98±8.59	37.13±10.06	0.2804
Tiempo entre DXAs (años)	13.57±6.32 rango 3-22	14.00±7.69 rango 5-21	0.8935
Edad menarquia	12.7±1.54	13.5±1.87	0.3304
Peso (kgs)	66.09±13.29	62.89±10.77	0.5799
IMC (kg/m²)	26.29± 5.22	25.51± 3.35	0.8376

No hubo diferencias significativas entre las variables analizadas entre los grupos de premenopáusicas con y sin hipoPTH, ambos grupos fueron comparables.

Tabla 11. Variables antropométricas iniciales en postmenopáusicas en función de la presencia de hipoparatiroidismo (n=101).

Variables	Postmenopáusicas (n=101)		
	Sin HipoPTH (n=84)	Con HipoPTH (n=17)	p valor
Edad (años)	58.68±8.65	55.88±7.17	0.1396
Tiempo entre DXAs (años)	11.32±5.9 rango 2-22	10.53±6.38	0.5501
Edad menarquia (años)	13.15±1.8	14.14±1.83	0.0820
Edad menopausia (años)	48.1±4.00	47.13±3.34	0.2393
Peso (kgs)	68.33±10.59	66.53±9.35	0.4379
IMC (kg/m²)	28.15±4.43	27.39±4.37	0.5020

No hubo diferencias significativas entre las variables analizadas entre los grupos de postmenopáusicas con y sin hipoPTH, ambos grupos fueron comparables.

### 6.1.2. VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS EN LA ÚLTIMA REVISIÓN

Las variables antropométricas valoradas en la última revisión en el grupo total de pacientes, por subgrupos de estado menopáusico y por situación de hipoPTH postquirúrgico están expuestas en las tablas 12-15.

A excepción de la edad que al acabar el estudio fue significativamente mayor en postmenopáusicas, no encontramos diferencias significativas ni en peso ni en IMC ni entre grupos de pre y postmenopausia ni entre grupos en función de la presencia de hipoPTH.

Tabla 12. Variables antropométricas en revisión final en la muestra total (n=170).

Variables	Muestra total (n=170)
Edad (años)	63.71±10.59
Peso (kgs)	70.11±12.93
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28.53± 5.24

Tabla 13. Variables antropométricas en la última revisión según estado menopáusico.

Variables	Premenopáusicas (n=69)	Postmenopáusicas (n=101)	p valor
Edad (años)	55.07±8.18	69.61±5.57	0.0000
Peso (kgs)	71.29±15.98	69.30±10.35	0.9646
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28.22± 6.04	28.74±4.62	0.2432

En la última revisión, no se detectaron diferencias en cuanto a peso o IMC entre las mujeres pre y postmenopáusicas.

Tabla 14. Variables antropométricas en última revisión en premenopáusicas según situación de hipoparatiroidismo (n=69).

Variables	Premenopáusicas (n=69)		
	Sin HipoPTH (n=61)	Con HipoPTH (n=8)	p valor
Edad (años)	55.59±8.37	51.13±5.49	0.1193
Peso (kgs)	71.20±16.46	71.95±12.61	0.6274
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28.14± 6.28	28.85± 4.06	0.4351

Al finalizar el estudio no hubo diferencias significativas entre las medias de edad, peso e IMC entre premenopáusicas con y sin hipoPTH.

Tabla 15. Variables antropométricas en revisión final en postmenopáusicas (n=101).

Variables	Postmenopáusicas (n=101)		
	Sin HipoPTH (n=84)	Con HipoPTH (n=17)	p valor
Edad (años)	70.08±7.73	67.29±6.41	0.1644
Peso (kgs)	69.60±10.60	67.82±9.19	0.5220
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28.86±4.56	28.13±5.00	0.4483

Al finalizar el estudio no hubo diferencias significativas entre las medias de edad peso e IMC entre las postmenopáusicas con y sin hipoPTH.

## 6.2. CARACTERÍSTICAS DEL PROCESO TIROIDEO: CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES Y HORMONAS TIROIDEAS

### 6.2.1. CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES

De los 170 casos incluidos, se diagnosticó un carcinoma papilar en el 90% (n=153), un carcinoma folicular en el 10 % (n=17).

Tras la tiroidectomía total recibieron radioyodo tras la intervención quirúrgica el 85.12% (n=143), de ellas 64 fueron premenopáusicas y 79 menopáusicas. Las que no recibieron radioyodo presentaban microcarcinomas sin criterios para ablación.

Los estadios iniciales de las pacientes fueron: Estadio I el 70.3% (n=116), Estadio II el 12.73% (n=21), Estadio III el 13.33%(n=22) y Estadio IV el 3.64% (n=6). En 5 pacientes no hubo datos suficientes para conocer el estadiaje inicial ya que procedían de otros centros.

Las **dosis de radioyodo (I-131), levotiroxina oral (LT4)** diaria y por kilo de peso al inicio y al final del estudio en el total de las pacientes y por subgrupos en función de estado menopáusico y de presencia de hipoPTH postquirúrgico quedan reflejadas en las tablas siguientes (Tablas 16-18):

Tabla 16. Dosis recibidas de radioyodo y levotiroxina total y por kilo de peso en la primera y en la última revisión en el total de la muestra (n=170).

Dosis Al inicio	Total muestra (n=170)	Dosis Finales	Total muestra (n=170)
I-131 (mci)	189.00±111.26	I-131 (mci)	209.17±119.86
LT4 oral (mcg/día)	149.73±34.72	LT4 oral (mcg/día)	120.58±27.70
LT4 oral (mcg/kg/día)	2.28±0.60	LT4 oral (mcg/kg/día)	1.71±0.42

Tanto al momento de iniciar el estudio como al finalizarlo, las dosis medias de radioyodo administradas así como las dosis de levotiroxina total y por peso recibidas fueron significativamente superiores en el grupo de premenopáusicas que en postmenopáusicas (Tablas 17-18).

Tabla 17. Dosis de radioyodo y levotiroxina total y por kilo de peso según estado menopáusico administradas al inicio del estudio.

Dosis	Premenopáusicas (n=69)	Postmenopáusicas (n=101)	p valor
I-131 (mci)	218.46±118.06	165.35±100.17	0.0029
LT4 oral (mcg/día)	161.17±30.24	142.10±35.54	0.002
LT4 oral (mcg/kg/día)	2.50±0.59	2.12±0.56	0.0001

Tabla 18. Dosis radioyodo, levotiroxina total y por kilo de peso según estado menopáusico administradas al finalizar el estudio.

Variables	Premenopáusicas (n=69)	Postmenopáusicas (n=101)	p valor
I-131 (mci)	239.71±122.96	185.50±112.55	0.0016
LT4 oral (mcg/día)	128.15±27.62	115.36±26.65	0.0027
LT4 oral (mcg/kg/día)	1.79±0.43	1.65±0.40	0.0205

Las mujeres sin hipoPTH premenopáusicas en el momento de la finalización del estudio estaban en tratamiento con mayores dosis de levotiroxina que las mujeres sin hipoPTH postmenopáusicas.

## 6.2.2. HORMONAS TIROIDEAS

Los valores medios de TSH para nuestra total (n=170) inicialmente fueron de 0.25±0.5 frente al 0.92±1.62 mcU/ml de la última revisión (Tabla 19).

Los niveles de TSH, T4L y tiroglobulina (TG) fueron comparables al comenzar el estudio entre pre y postmenopáusicas.

Las postmenopáusicas acabaron el periodo de seguimiento con un valor medio de TSH significativamente mayor al de las mujeres premenopáusicas.

Los valores de TSH y T4L fueron comparables entre los grupos sin y con hipoPTH tanto en premenopáusicas como en postmenopáusicas al comenzar y al finalizar el seguimiento.

Tabla 19. Función tiroidea en primera revisión en la muestra total y por estado menopáusico.

Variables	Muestra total (n=170)	Variables	Premenopáusicas (n=69)	Postmenopáusicas (n=101)	p valor
TSH (mcU/ml)	0.25±0.5	TSH	0.20±0.41	0.29±0.55	0.7141
T4L (ng/dl)	1.66±0.42	T4L	1.64±0.46	1.66±0.4	0.8453

Tabla 20. Función tiroidea en la última revisión en la muestra total y por estado menopáusico.

Variables	Muestra total (n=170)	Variables	Premenopáusicas (n=69)	Postmenopáusicas (n=101)	p valor
TSH (mcU/ml)	0.92±1.62	TSH	0.56±0.94	1.17±1.91	0.0163
T4L (ng/dl)	1.63±0.26	T4L	1.62±0.27	1.64±0.25	0.2661
TG (ng/ml)	0.64±2.35	TG	0.41±1.09	0.79±2.90	0.3345

Al valorar las medias de TSH en función del grado de supresión sí encontramos diferencias significativas entre grupos (Tabla 21).

Tabla 21. Valores de TSH en pacientes que no cambiaron de grupo de supresión durante el seguimiento.

	Supresión fuerte (TSH<0.1 mcU/ml)		Supresión moderada (TSH 0.1-0.5 mcU/ml)		No supresión (TSH ≥0.5 mcU/ml)	
	1ª revisión	Última revisión	1ª revisión	Última revisión	1ª revisión	Última revisión
Total muestra	0.026±0.00*	0.03±0.02+	0.20±0.12*	0.24±0.12+	1.19±0.58*	1.37±0.81+
Premenopáusicas	0.02±0.12**	0.03±0.02++	0.21±0.13**	0.25±0.13++	0.95±0.07**	1.38±0.71++
Sin hipoPTH	0.03±0.01***	0.03±0.03+++	0.22±0.13***	0.24±0.13+++	0.95±0.07***	1.38±0.70+++
Con hipoPTH	0.20±0.14 ^	0.32±0.16 ^				
Postmenopáusicas	0.02±0.01*	0.03±0.02+	0.13±0.06*	0.19±0.05+	1.23±0.61*	1.37±0.85+
Sin hipoPTH	0.03±0.01**	0.03±0.03++	0.13±0.06*	0.19±0.05++	1.10±0.56**	1.39±0.84++
Con hipoPTH	0.02±0.01***	0.04±0.08+++			1.46±0.71***	1.35±0.93+++

\*, \*\*, \*\*\*, \*, \*\*, \*\*\*, +, ++, +++, +, ++, +++, ^ p <0.01

El valor medio de TSH de las mujeres que permanecieron suprimidas sin diferenciar el grado de supresión (TSH <0.5 mcU/ml) durante todo el seguimiento fue de 0.08±0.10 en la 1ª revisión y de 0.10±0.12 mcU/ml en la última (no hubo diferencia significativa entre ambos).

Tampoco hubo diferencias entre los valores medios de TSH del grupo de mujeres suprimidas (TSH < 0.5 mcU/ml) según la situación de hipoparatiroidismo (Tabla 22).

Tabla 22. Media de TSH en primera y última revisión según situación de hipoparatiroidismo en suprimidas (TSH <0.5 mcU/ml) durante todo el seguimiento.

	Sin hipoPTH		Con hipoPTH	
	Primera revisión	Última revisión	Primera revisión	Última revisión
TSH	0.08±0.10	0.09±0.13	0.07±0.10	0.12±0.15



Tabla.23. Medias de TSH en primera y última revisión en mujeres suprimidas (TSH <0.5 mcU/ml) a lo largo del seguimiento.

	Primera revisión	Última revisión
Premenopáusicas	0.11±0.12*	0.13±0.14
Premenopáusicas sin hipoPTH	0.20±0.14	0.32±0.16
Premenopáusicas con hipoPTH	0.10±0.12	0.12±0.13
Postmenopáusicas	0.04±0.04*	0.05±0.06
Postmenopáusicas sin hipoPTH	0.04±0.05	0.06±0.07
Postmenopáusicas con hipoPTH	0.02±0.01	0.03±0.01

\* p 0.01

### 6.3. DENSIDAD MINERAL ÓSEA (DMO)

Los resultados fueron corregidos por edad, índice de masa corporal, estado menopáusico, situación de hipoparatiroidismo y supresión de TSH manteniéndose las significaciones estadísticas encontradas para las densidades minerales óseas (es decir, la corrección no influye en los resultados). Tampoco encontramos diferencias según los estadios de enfermedad.

#### 6.3.1. DMO EN LA MUESTRA GLOBAL

De las 170 pacientes, el 12.94% (n=22) tenían antecedentes familiares (AF) de osteoporosis y el 10.59% antecedentes familiares de fractura de cadera en alguno de sus progenitores:

Tabla 24. Porcentaje de pacientes con AF de osteoporosis y fractura de cadera.

	Total muestra (n=170)	Premenopáusicas (n=69)	Postmenopáusicas (n=101)
AF osteoporosis	12.94% (n=22)	17.39% * (n=12)	9.90% * (n=10)
AP Fractura de cadera	10.59% (n=18)	4.35% (n=3)	14.85% (n=15)

\* p=0.02

Las mujeres en situación de premenopausia al iniciar la primera densitometría tuvieron un porcentaje de antecedentes familiares de osteoporosis significativamente mayor que las que iniciaron el estudio en situación de postmenopausia (Tabla 24).

El **consumo de calcio con lácteos en dieta** (miligramos al día) fue de  $575.94 \pm 282.25$  mg. Las pacientes con estudio densitométrico en la revisión final normal consumían una media de  $560.53 \pm 195.31$  mg, las que presentan osteopenia  $572.45 \pm 301.296$  mg y las que tenían osteoporosis  $587.93 \pm 294.09$  mg, sin diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos (p valor=0.97).

Los minutos al día de **actividad física** (caminar) de media fueron  $50.17 \pm 29.50$  minutos.

## Osteoporosis, osteopenia y normalidad.

Figura 19. Porcentajes de normalidad, osteopenia y osteoporosis en el total de la muestra al inicio del estudio.

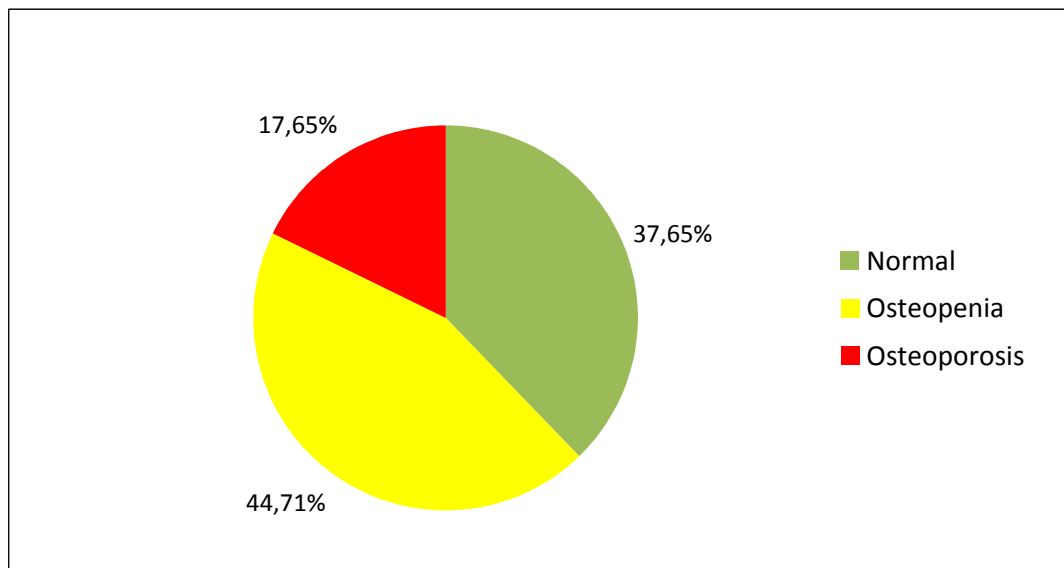
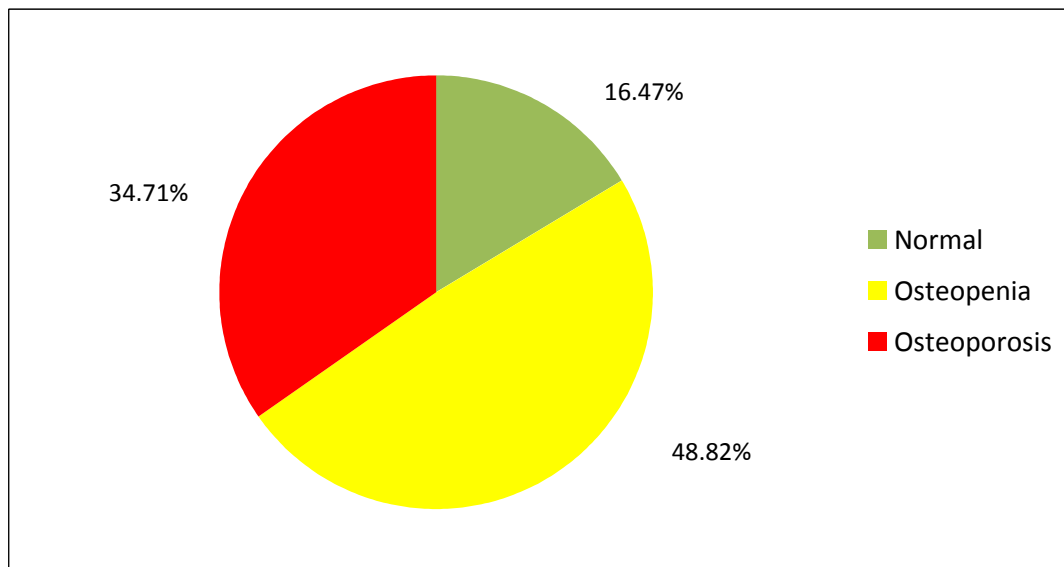


Figura 20. Porcentajes de normalidad, osteopenia y osteoporosis en el total de la muestra al final del estudio.



En la primera densitometría realizada a las pacientes encontramos un porcentaje de normalidad del 37.65% (n=64), un 44.70% (n=76) de osteopenia y un 17.65% (n=30) de osteoporosis. Cuando realizamos la última densitometría sólo el 16.47% (n=28) tenía un resultado normal, el 48.82% (n=83) presentaba osteopenia y un 34.70% (n=59) osteoporosis.

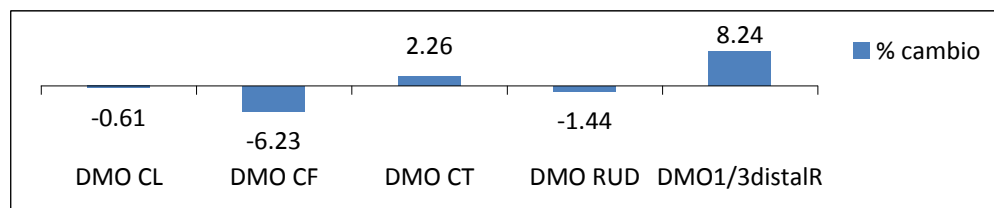
## Estudio longitudinal en el total de la muestra (n=170)

Tabla 25. Evolución densitométrica en el total de la muestra (n=170).

	Primera DXA	Ultima DXA	p valor
DMO CL	0.915±0.158	0.908±0.144	0.4057
DMO CF	0.747±0.139	0.716±0.124	<0.0001
DMO CT	0.844±0.116	0.874±0.140	0.3567
DMO RUD	0.413±0.062	0.402±0.064	0.1600
DMO 1/3 distalR	0.614±0.053	0.629±0.074	0.0071
Tscore CL	-1.16±1.31	-1.23±1.29	0.3595
Tscore CF	-1.21±1.27	-1.20±1.11	0.1740
Tscore CT	-0.88±0.97	-0.53±1.10	0.0326
Tscore RUD	-0.51±1.07	-0.69±1.11	0.1517
Tscore1/3R	-1.33±0.89	-1.07±1.21	0.0062

En la muestra total de las 170 mujeres observamos una disminución significativa de la DMO en CF y no significativa en CL. El incremento en tercio distal de radio fue significativo.

Figura 21. Porcentajes de cambios de la densidad mineral ósea en el grupo total (n=170).



### 6.3.2. ESTADO MENOPÁUSICO Y DMO

El porcentaje de osteoporosis en premenopáusicas fue de 5.8% en la primera revisión y de 23.19% al finalizar el estudio. En las postmenopáusicas estos porcentajes fueron de 25.74% y 42.57% respectivamente (Tabla 26).

Tabla 26. Porcentaje de osteoporosis y osteopenia en función de estado menopáusico.

Resultado DXA	Premenopáusicas (n=69)		Postmenopáusicas (n=101)	
	Primera DXA	Ultima DXA	Primera DXA	Ultima DXA
Normal (%)	59.42%* (n=41)	27.54%* (n=19)	22.77%* (n=23)	8.91%* (n=9)
Osteoporosis (%)	5.8%** (n=4)	23.19%** (n=16)	25.74%** (n=26)	42.57%** (n=43)
Osteopenia (%)	34.80%*** (n=24)	49.28% (n=34)	51.50%*** (n=52)	49.50% (n=50)

\*, \*\*, \*\*\* p < 0.000 ; \*, \*\* p = 0.001

Los porcentajes de normalidad densitométrica fueron significativamente superiores en premenopáusicas tanto en la primera como en la última densitometría.

Si comparamos los resultados de la primera densitometría de ambos grupos observamos que las mujeres postmenopáusicas partieron de menores valores masa ósea en columna, cadera y radio que las premenopáusicas (Tabla 27). En la última revisión las postmenopáusicas obtuvieron valores de DMO significativamente menores que las premenopáusicas en todas las localizaciones (Tabla 28).

Tabla 27. Estudio densitométrico en la primera revisión según estado menopáusico.

Variables	Premenopáusicas (n=69)	Postmenopáusicas (n=101)	p valor
DMO CL	1.002±0.126	0.856±0.150	0.0001
DMO CF	0.818±0.136	0.682±0.108	0.0003
DMO CT	0.900±0.113	0.795±0.095	0.0004
DMO RUD	0.440±0.042	0.367±0.069	0.0890
DMO 1/3distalR	0.638±0.044	0.572±0.044	0.0890
Tscore CL	-0.42±1.14	-1.67±1.18	0.0001
Tscore CF	-0.64±1.27	-1.74±1.03	0.0009
Tscore CT	-0.49±0.95	-1.22±0.87	0.0025
Tscore RUD	-0.04±0.72	-1.32±1.18	0.0890
Tscore1/3distalR	-0.94±0.74	-2.03±0.72	0.0890

Tabla 28. Estudio densitométrico en la última revisión según estado menopáusico.

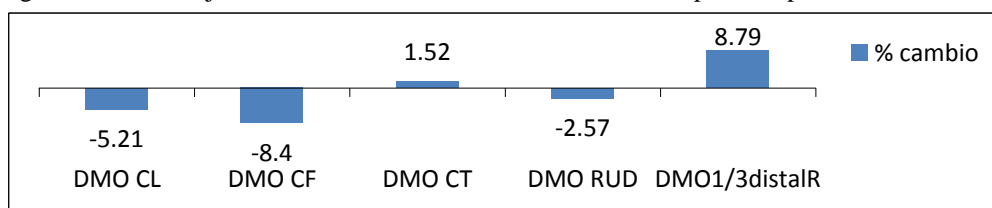
Variables	Premenopáusicas (n=69)	Postmenopáusicas (n=101)	p valor
DMO CL	0.950±0.150	0.879±0.133	0.0025
DMO CF	0.744±0.131	0.696±0.116	0.0151
DMO CT	0.904±0.145	0.853±0.134	0.0315
DMO RUD	0.425±0.060	0.385±0.063	0.0009
DMO 1/3distalR	0.663±0.067	0.601±0.067	0.0001
Tscore CL	-0.87±1.35	-1.48±1.20	0.0036
Tscore CF	-0.94±1.17	-1.38±1.04	0.0140
Tscore CT	-0.30±1.17	-0.69±1.03	0.0304
Tscore RUD	-0.31±1.02	-0.99±1.09	0.0009
Tscore1/3distalR	-0.49±1.09	-1.54±1.11	0.0001

La evolución en el tiempo en el grupo de **premenopáusicas** (n=69) mostró una disminución significativa de la DMO a nivel de CL y CF con empeoramiento de Tscore en CL y con mejoría de DMO y Tscore en 1/3 distal de radio (Tabla 29).

Tabla 29. Evolución densitométrica en premenopáusicas (n=69).

	Primera DXA	Ultima DXA	p valor
DMO CL	1.002±0.126	0.950±0.150	<0.0001
DMO CF	0.818±0.136	0.744±0.131	0.0007
DMO CT	0.900±0.113	0.904±0.145	0.4479
DMO RUD	0.440±0.042	0.425±0.060	0.4518
DMO 1/3distalR	0.638±0.044	0.663±0.067	0.0329
Tscore CL	-0.42±1.14	-0.87±1.35	0.0002
Tscore CF	-0.64±1.27	-0.94±1.17	0.0991
Tscore CT	-0.49±0.95	-0.30±1.17	0.1110
Tscore RUD	-0.04±0.72	-0.31±1.02	0.4473
Tscore1/3distalR	-0.94±0.74	-0.49±1.09	0.0310

Figura 22. Porcentajes de cambio de la densidad mineral ósea en premenopáusicas.

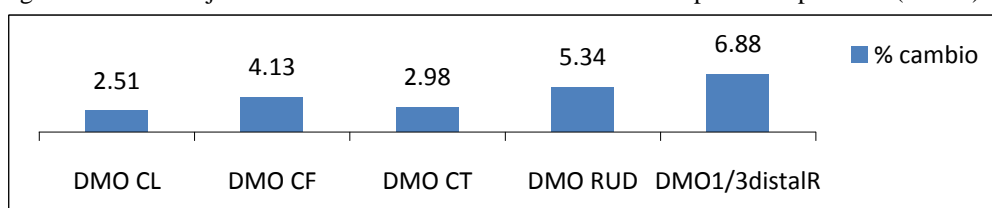


En la evolución en el tiempo en el grupo de **postmenopáusicas** (n=101) no hubo pérdida de DMO a lo largo del seguimiento. Hubo una mejoría significativa de los valores de DMO en CF y T score en CL.

Tabla 30. Evolución densitométrica en postmenopáusicas (n=101).

	Primera DXA	Ultima DXA	P valor
DMO CL	0.856±0.150	0.879±0.133	0.0523
DMO CF	0.682±0.108	0.696±0.116	0.0350
DMO CT	0.795±0.095	0.853±0.134	0.5979
DMO RUD	0.367±0.069	0.385±0.063	0.1444
DMO 1/3distalR	0.572±0.044	0.601±0.067	0.2240
Tscore CL	-1.67±1.18	-1.48±1.20	0.0353
Tscore CF	-1.74±1.03	-1.38±1.04	0.8538
Tscore CT	-1.22±0.87	-0.69±1.03	0.1644
Tscore RUD	-1.32±1.18	-0.99±1.09	0.1042
Tscore1/3distalR	-2.03±0.72	-1.54±1.11	0.2187

Figura 23. Porcentajes de cambio de la densidad mineral ósea en postmenopáusicas (n=101).



Al comparar los porcentajes de cambio en el tiempo de seguimiento de las pacientes pre y postmenopáusicas sólo encontramos diferencias significativas entre los porcentajes a nivel de columna lumbar (premenopáusicas  $-5.21 \pm 10.52$  vs postmenopáusicas  $2.51 \pm 11.71$ ,  $p < 0.000$ ).

### 6.3.3. HIPOPARATIROIDISMO POSTQUIRÚRGICO Y DMO

De las 170 mujeres incluidas en el estudio, 25 presentaron hipoparatiroidismo postquirúrgico.

Al inicio del estudio el 18.6% de las mujeres sin hipoPTH presentaban osteoporosis, aumentando dicho porcentaje en la última revisión al 38.6%. En cambio, en el grupo de mujeres que sufrían hipoPTH no hubo ningún nuevo caso de osteoporosis incrementándose el porcentaje de mujeres que tenía osteopenia desde un 44% al 56% (Tabla 31). Inicialmente, no existían diferencias significativas entre los porcentajes de normalidad, osteopenia u osteoporosis entre los grupos sin y con hipoPTH.

Al finalizar el periodo de seguimiento, las mujeres con hipoPTH obtuvieron un porcentaje de osteoporosis significativamente menor y un porcentaje de estudios densitométricos normales significativamente mayor que las mujeres sin hipoPTH.

Tabla 31. Porcentajes de osteoporosis y osteopenia en función de situación de hipoparatiroidismo.

Resultado DXA	Sin hipoPTH (n=145)		Con hipoPTH (n=25)	
	Primera DXA	Ultima DXA	Primera DXA	Ultima DXA
Normal (%)	36.6% (n=53)	13.8%* (n=20)	44% (n=11)	32%* (n=8)
Osteoporosis (%)	18.6% (n=27)	38.6%** (n=56)	12% (n=3)	12%** (n=3)
Osteopenia (%)	44.8% (n=65)	47.6% (n=69)	44% (n=11)	56% (n=14)

\* $p=0.04$ ; \*\*  $p=0.02$

### Estudio transversal

Las mujeres con hipoPTH partieron de una DMO y T score en columna lumbar significativamente mejores que las mujeres sin hipoPTH (Tabla 32).

Tabla 32. Estudio densitométrico en primera revisión según situación de hipoparatiroidismo.

	Sin hipoPTH (n=145)	Con hipoPTH (n=25)	p valor
DMO CL	0.905±0.157	0.972±0.149	0.048
DMO CF	0.739±0.138	0.783±0.143	0.350
DMO CT	0.842±0.113	0.858±0.134	0.673
DMO RUD	0.415±0.057	0.410±0.079	0.897
DMO 1/3distalR	0.619±0.051	0.604±0.064	0.661
Tscore CL	-1.252±1.1294	-0.685±1.349	0.046
Tscore CF	-1.278±1.266	-0.907±1.325	0.383
Tscore CT	-0.886±0.961	-0.870±1.089	0.960
Tscore RUD	-0.474±0.981	-0.575±1.373	0.890
Tscore1/3distalR	-1.240±0.850	-1.507±1.064	0.656

Al finalizar el seguimiento, el grupo de pacientes con hipoPTH postquirúrgico presentaron niveles significativamente superiores de masa ósea medida por densitometría en todas las localizaciones estudiadas (columna, cadera y radio) que las mujeres sin hipoPTH.

Tabla 33. Estudio transversal en última revisión según situación de hipoparatiroidismo.

	Sin hipoPTH (n=145)	Con hipoPTH (n=25)	p valor
DMO CL	0.889±0.129	1.014±0.175	0.001
DMO CF	0.701±0.114	0.798±0.146	0.001
DMO CT	0.859±0.134	0.957±0.149	0.001
DMO RUD	0.396±0.062	0.434±0.068	0.012
DMO 1/3distalR	0.621±0.075	0.664±0.053	0.014
Tscore CL	-1.395±1.172	-0.324±1.600	0.001
Tscore CF	-1.333±1.027	-0.452±1.316	0.001
Tscore CT	-0.657±1.049	0.120±1.223	0.001
Tscore RUD	-0.806±1.073	-0.157±1.171	0.001
Tscore1/3distalR	-1.191±1.244	-0.500±0.903	0.017



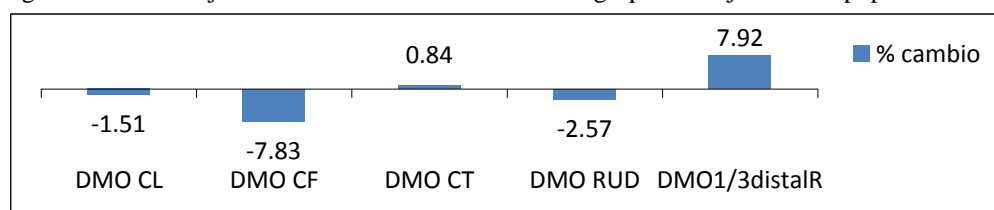
## Estudio longitudinal

En el grupo de pacientes **sin hipoPTH (n=145)**, se observó una disminución significativa de la DMO en cuello femoral (Tabla 34).

Tabla 34. Evolución densitométrica en mujeres sin hipoPTH (n=145).

	Primera DXA	Ultima DXA	p valor
DMO CL	0.905±0.157	0.889±0.129	0.1127
DMO CF	0.739±0.138	0.701±0.114	<b>0.0001</b>
DMO CT	0.842±0.113	0.859±0.134	0.8430
DMO RUD	0.415±0.057	0.396±0.062	1.000
DMO 1/3distalR	0.619±0.051	0.621±0.075	0.0989
Tscore CL	-1.252±1.1294	-1.395±1.172	0.0794
Tscore CF	-1.278±1.266	-1.333±1.027	0.0068
Tscore CT	-0.886±0.961	-0.657±1.049	0.3832
Tscore RUD	-0.474±0.981	-0.806±1.073	0.9649
Tscore1/3distalR	-1.240±0.850	-1.191±1.244	0.0942

Figura 24. Porcentajes de cambio de la masa ósea en el grupo de mujeres sin hipoparatiroidismo (n=145).



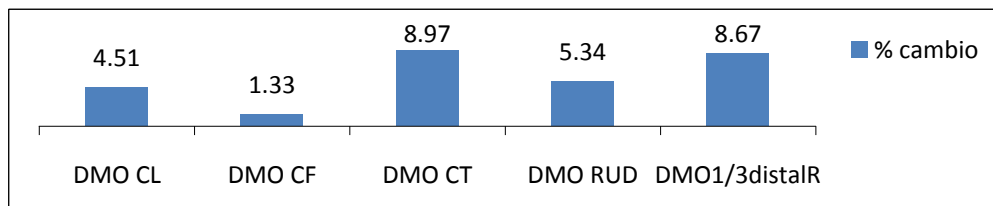
En el grupo **con hipoPTH (n=25)**, se produjo un aumento significativo de la DMO en CL y en CT, de la T score en CT (Tabla 35).

A diferencia del grupo sin hipoPTH que perdió masa ósea en cuello femoral, este grupo de mujeres presentó ganancia significativa de masa tanto en cadera como en columna.

Tabla 35. Evolución densitométrica en mujeres con hipoparatiroidismo (n=25).

	Primera DXA	Ultima DXA	p valor
DMO CL	0.972±0.149	1.014±0.175	<b>0.0468</b>
DMO CF	0.783±0.143	0.798±0.146	0.5587
DMO CT	0.858±0.134	0.957±0.149	<b>0.0074</b>
DMO RUD	0.410±0.079	0.434±0.068	0.0699
DMO 1/3distalR	0.604±0.064	0.664±0.053	0.0842
Tscore CL	-0.685±1.349	-0.324±1.600	0.0537
Tscore CF	-0.907±1.325	-0.452±1.316	0.0889
Tscore CT	-0.870±1.089	0.120±1.223	<b>0.0031</b>
Tscore RUD	-0.575±1.373	-0.157±1.171	0.0562
Tscore1/3distalR	-1.507±1.064	-0.500±0.903	0.0786

Figura 25. Porcentajes de cambio de densidad mineral ósea en mujeres con hipoparatiroidismo (n=25).



Al comparar las mujeres con y sin hipoPTH, encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los porcentajes de cambio en columna y en cadera.

Tabla 36. Diferencias entre porcentajes de cambio de DMO según situación de hipoparatiroidismo.

	Sin hipoPTH	Con hipoPTH	p valor
DMO CL	-1.51±11.87	4.51±10.48	0.01
DMO CF	-7.83±8.81	1.33±11.00	0.02
DMO CT	0.84±8.54	8.97±8.73	0.01

#### 6.3.4. VALORACIÓN DEL ESTADO MENOPÁUSICO ASOCIADO A LA SITUACIÓN DE HIPOPARATIROIDISMO Y LA MASA ÓSEA.

En el primer estudio densitométrico las mujeres postmenopáusicas sin hipoPTH obtuvieron porcentajes de osteoporosis y osteopenia significativamente superiores a los del grupo de premenopáusicas sin hipoPTH. El porcentaje de osteopenia en las mujeres postmenopáusicas con hipoPTH fue significativamente superior al de las premenopáusicas con hipoPTH. No encontramos diferencias significativas entre los porcentajes de las mujeres sin y con hipoPTH en el grupo de premenopáusicas ni tampoco en el de postmenopáusicas (Tabla 37). Se debe tener en cuenta que el número de mujeres con hipoPTH es bajo.

Tabla 37. Porcentajes osteopenia y osteoporosis en la primera DXA según estado menopáusico y situación de hipoparatiroidismo.

Resultado DXA	Premenopáusicas (n=69)		Postmenopáusicas (n=101)	
	Sin HipoPTH (n=61)	Con HipoPTH (n=8)	Sin HipoPTH (n=84)	Con HipoPTH (n=17)
Normal (%)	57.38%* (n=35)	75%+ (n=6)	21.43%* (n=18)	29.41%+ (n=5)
Osteoporosis (%)	6.56%** (n=4)	0%	27.38%** (n=23)	17.65% (n=3)
Osteopenia (%)	36.06%*** (n=22)	25%++ (n=2)	51.19%*** (n=43)	52.94%++ (n=9)

\*, \*\*, \*\*\*: p<0.000; +, ++ p=0.03

En la última densitometría realizada las postmenopáusicas sin hipoPTH presentaron un porcentaje de osteoporosis significativamente mayor que las premenopáusicas sin hipoPTH. Además, dentro del grupo de postmenopáusicas las mujeres con hipoPTH presentaron un porcentaje de osteoporosis significativamente menor que las que no tenían hipoPTH. En el grupo que empezó el estudio en situación de premenopausia el porcentaje de densitometrías con resultado normal fue significativamente mayor en aquellas que tenían hipoPTH postquirúrgico (Tabla 38).

Tabla 38. Porcentajes osteopenia y osteoporosis en la última DXA según estado menopáusico y situación de hipoPTH.

Resultado DXA	Premenopáusicas (n=69) final		Postmenopáusicas (n=101) final	
	Sin HipoPTH (n=61)	Con HipoPTH (n=8)	Sin HipoPTH (n=84)	Con HipoPTH (n=17)
Normal (%)	22.95% * (n=14) ++	62.50% + (n=5) ++	7.14% * (n=6)	17.65% + (n=3)
Osteoporosis (%)	26.23% ** (n=16)	0%	47.62% ** (n=40) +++	17.65% (n=3) +++
Osteopenia (%)	50.82% (n=31)	37.50% (n=3)	45.24% (n=38)	64.71% (n=11)

\*, \*\*, ++: p=0.01 ; +, +++: p= 0.02

Los resultados densitométricos de la primera densitometría realizada fueron comparables entre los grupos sin y con hipoPTH tanto en las mujeres pre como en las postmenopáusicas (Tablas 39-40). No hubo diferencias significativas en la densidad mineral ósea en función de la situación de hipoPTH ni en el grupo de premenopausia ni en las postmenopáusicas.

Tabla 39. Primera densitometría en premenopáusicas según situación de hipoparatiroidismo.

Variables	Premenopáusicas (n=69)		
	Sin HipoPTH (n=61)	Con HipoPTH (n=8)	p valor
DMO CL	0.993±0.127	1.068±0.103	0.1313
DMO CF	0.805±0.133	0.880±0.170	0.1752
DMO CT	0.888±0.110	0.979±0.118	0.1753
DMO RUD	0.432±0.040	0.489	0.3173
DMO 1/3distalR	0.631±0.045	0.677	0.1363
Tscore CL	-0.50±1.14	0.18±0.94	0.1196
Tscore CF	-0.75±1.25	0.12±1.32	0.2385
Tscore CT	-0.57±0.94	0.03±0.97	0.2756
Tscore RUD	-0.18±0.68	0.790	0.3173
Tscore1/3distalR	-1.05±0.75	-0.29	0.1336

Tabla 40. Primera densitometría en postmenopáusicas según situación de hipoparatiroidismo.

Variables	Postmenopáusicas (n=101)		
	Sin HipoPTH (n=84)	Con HipoPTH (n=17)	p valor
DMO CL	0.841±0.147	0.927±0.148	0.0573
DMO CF	0.675±0.111	0.712±0.096	0.4433
DMO CT	0.797±0.099	0.789±0.088	0.6207
DMO RUD	0.316	0.384±0.073	0.1797
DMO 1/3distalR	0.551	0.579±0.051	0.6547
Tscore CL	-1.79±1.11	-1.09±1.33	0.0589
Tscore CF	-1.80±1.05	-1.49±0.96	0.4428
Tscore CT	-1.19±0.89	-1.38±0.80	0.5223
Tscore RUD	-2.19	-1.03±1.25	0.1797
Tscore1/3distalR	-2.38	-1.91±0.84	0.6547

Aunque inicialmente no hubo diferencias en función de existencia del hipoPTH en premenopáusicas ni en postmenopáusicas, en la última densitometría realizada sí observamos diferencias.

En la última revisión del seguimiento la situación de hipoPTH se asoció a mayores niveles de densidad mineral ósea ya que los subgrupos que padecían hipoPTH tanto en premenopáusicas como en postmenopáusicas presentaron mejores resultados densitométricos que los que no tenía hipoPTH. En premenopáusicas la localización radial aunque también obtuvo mejores resultados en el subgrupo con hipoPTH no llegó a alcanzar la significación estadística (Tablas 41-42).

Tabla 41. Última densitometría en premenopáusicas según situación de hipoparatiroidismo.

Variables	Premenopáusicas (n=69)		
	Sin HipoPTH (n=61)	Con HipoPTH (n=8)	p valor
DMO CL	0.931±0.135	1.093±0.189	0.0213
DMO CF	0.726±0.115	0.907±0.133	0.0085
DMO CT	0.885±0.136	1.044±0.144	0.0082
DMO RUD	0.420±0.056	0.457±0.081	0.1610
DMO 1/3distalR	0.660±0.069	0.690±0.049	0.2453
Tscore CL	-1.04±1.21	0.41±1.71	0.0216
Tscore CF	-1.10±1.02	0.27±1.53	0.0101
Tscore CT	-0.46±1.09	0.85±1.16	0.0074
Tscore RUD	-0.39±0.95	0.24±1.38	0.1762
Tscore1/3distalR	-0.55±1.12	-0.07±0.84	0.2863

Tabla 42. Última densitometría en postmenopáusicas según situación de hipoparatiroidismo.

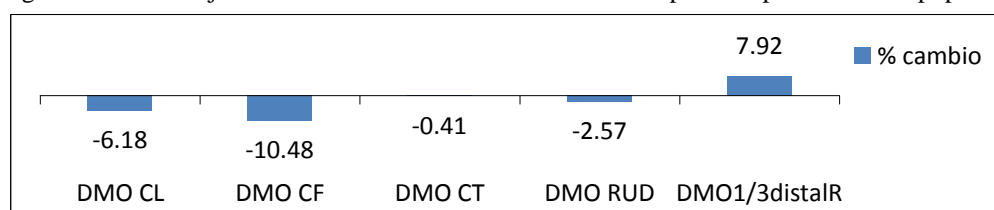
Variables	Postmenopáusicas (n=101)		
	Sin HipoPTH (n=84)	ConHipoPTH (n=17)	p valor
DMO CL	0.859±0.118	0.977±0.160	0.0032
DMO CF	0.682±0.111	0.760±0.121	0.0107
DMO CT	0.840±0.130	0.916±0.137	0.0299
DMO RUD	0.375±0.060	0.423±0.060	0.0086
DMO 1/3distalR	0.589±0.065	0.652±0.052	0.0012
Tscore CL	-1.64±1.07	-0.67±1.46	0.0069
Tscore CF	-1.50±1.00	-0.79±1.08	0.0096
Tscore CT	-0.79±0.99	-0.22±1.12	0.0354
Tscore RUD	-1.15±1.05	-0.35±1.04	0.0141
Tscore1/3distalR	-1.74±1.07	-0.71±0.88	0.0013

Las densidades minerales óseas de las mujeres sin hipoPTH (n=145) fueron significativamente inferiores en el subgrupo de postmenopáusicas frente al de premenopáusicas. En cambio, no hubo diferencias entre premenopáusicas y postmenopáusicas en el grupo de mujeres con hipoPTH (n=25).

## Estudio longitudinal

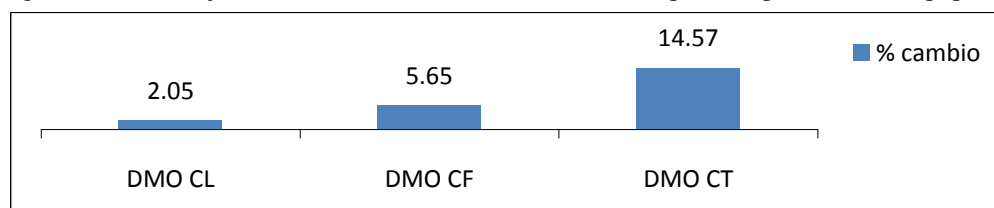
En el grupo de **premenopáusicas sin hipoPTH** (n=61) se produjo una disminución significativa de la densidad mineral ósea y los T scores de columna y de cuello femoral ( $p<0.00$  para todos los valores). La disminución de DMO en cadera total y radioultradistal no alcanzaron significación estadística. El aumento de la DMO en tercio distal de radio no fue significativo y no valorable dado que sólo contábamos con 6 estudios en radio.

Figura 26. Porcentajes de cambio de densidad mineral ósea en premenopáusicas sin hipoparatiroidismo.



En las mujeres **premenopáusicas con hipoPTH**, dado que disponíamos de una muestra pequeña de sólo 8 pacientes, aunque aumentaron la DMO en CL, CF y CT no alcanzaron significación estadística. Sólo se detectó una mejoría significativa a nivel de T score de cadera total ( $p=0.04$ ).

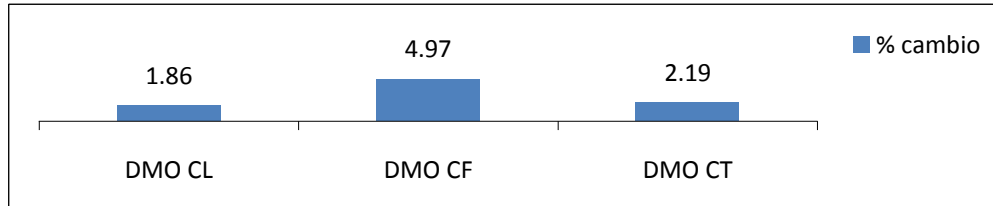
Figura 27. Porcentajes de cambio de densidad mineral ósea en premenopáusicas con hipoparatiroidismo.



Al enfrentar los porcentajes de cambio de las premenopáusicas con hipoPTH con el grupo de premenopáusicas sin hipoPTH, sólo hubo diferencias significativas para la columna lumbar (2.05 vs -6.18,  $p=0.01$ ).

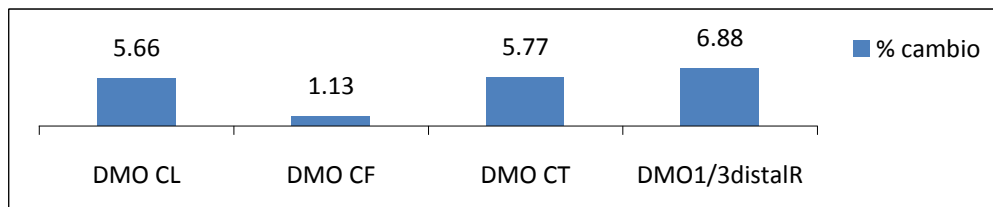
En el grupo de **postmenopáusicas sin hipoPTH** (n= 84), no perdieron DMO en ninguna localización. El único cambio significativamente estadístico fue la mejoría de densidad mineral ósea en cuello femoral ( $p=0.02$ ). El incremento de DMO en CL y CT no fue significativo.

Figura 28. Porcentajes de cambio de densidad mineral ósea en postmenopáusicas sin hipoparatiroidismo.



En el grupo de **postmenopáusicas con hipoPTH** (n=17) presentó un aumento de la DMO en todas las localizaciones. Los cambios estadísticamente significativos detectados fueron la mejoría de DMO CL (p=0.01), DMO CT (p=0.01), Tscore CL (p=0.02) y T score CT (p<0.000).

Figura 29. Porcentajes de cambio de densidad mineral ósea en postmenopáusicas con hipoparatiroidismo.



No hubo diferencias significativas entre los porcentajes de cambio de las postmenopáusicas sin hipoPTH frente a postmenopáusicas con hipoPTH.

### 6.3.5. SUPRESIÓN DE TSH Y DMO

Inicialmente de las 170 pacientes, el 52.73% (n=87) tenían un grado de supresión fuerte (TSH < 0.1 µUI/ml), un 32.12% (n=49) una supresión moderada (TSH 0.1-0.5 µUI/ml) y un 15.15% (n=23) no estaban suprimidas (TSH ≥ 0.5 µUI/ml). En el momento de la realización de la última densitometría estos porcentajes fueron de 26.83% (n=44), 25.61% (n=39) y 47.56% (n=76) respectivamente (Tabla 43).

De las 170 pacientes, 46 (n=27.05%) se mantuvieron suprimidas (TSH<0.5 µUI/ml) a lo largo de todos los años de seguimiento y 16 (n=9.41%) se mantuvieron sin suprimir (TSH ≥0.5 µUI/ml).

Tabla 43. Porcentaje 1ª revisión de pacientes del total de la muestra en cada grupo de supresión de TSH.

Supresión	Total pacientes (n=170)	
	Primera DXA	Última DXA
Fuerte	52.73% (n=87)	26.83% (n=44)
Moderada	32.12 % (n=49)	25.61% (n=39)
No suprimido	15.15% (n=23)	47.56% (n=76)

No hubo diferencias significativas entre los porcentajes de cada nivel de supresión al comparar los grupos de pre y postmenopáusicas ni al inicio ni al final del estudio (tablas 44 y 45).

Tabla 44. Porcentaje de pacientes en cada grupo de supresión de TSH en función de estado menopáusico en la primera revisión.

Supresión Primera DXA	Premenopáusicas (n=69)	Postmenopáusicas (n=101)
Fuerte	53.73%	52.04%
Moderada	34.33%	30.61%
No suprimido	11.94%	17.35%

No hubo diferencias significativas de porcentajes entre pre y postmenopáusicas en ninguno de los 3 grupos de supresión (p valor 0.6180).

De las 46 mujeres con supresión permanente a lo largo del estudio, 20 eran premenopáusicas y 26 postmenopáusicas.

Tabla 45. Porcentajes de pacientes en cada grupo de supresión de TSH en función de estado menopáusico en la última revisión.

Supresión Última DXA	Premenopáusicas (n=69)	Postmenopáusicas (n=101)
Fuerte	30.30%	24.49%
Moderada	33.33%	20.41%
No supresión	36.36%	55.10%



No hubo diferencias significativas de porcentajes entre pre y postmenopáusicas en ninguno de los 3 grupos de supresión ( $p=0.0503$ ).

Ni en la primera revisión ni en la última detectamos diferencias significativas entre los porcentajes de supresión entre mujeres con y sin hipoPTH ni premenopáusicas ni postmenopáusicas (tablas 46-49).

Tabla 46. Porcentaje de premenopáusicas en cada grupo de supresión según situación de hipoPTH en la primera revisión.

Supresión Primera DXA	Premenopáusicas (n=69)	
	Sin HipoPTH (n=61)	Con HipoPTH (n=8)
Fuerte	55.74%	33.33%
Moderada	32.79%	50%
No suprimido	11.48%	16.67%

No hubo diferencias significativas de porcentajes entre mujeres premenopáusicas con o sin hipoPTH para ninguno de los grupos de supresión ( $p=0.5755$ ).

Tabla 47. Porcentaje premenopáusicas en cada grupo de supresión según situación de hipoPTH en la última revisión.

Supresión Última DXA	Premenopáusicas (n=69)	
	Sin HipoPTH (n=61)	Con HipoPTH (n=8)
Fuerte	34.48%	0%
Moderada	32.76%	37.50%
No supresión	32.76%	62.50%

No hubo diferencias de porcentajes entre mujeres premenopáusicas con o sin hipoPTH para ninguno de los grupos de supresión ( $p=0.1046$ ).

Tabla 48. Porcentajes de postmenopáusicas en cada grupo de supresión de TSH según situación de hipoPTH en la primera revisión.

Supresión Primera DXA	Postmenopáusicas (n=101)	
	Sin HipoPTH (n=84)	Con HipoPTH (n=17)
Fuerte	50.62%	58.82%
Moderada	34.57%	11.76%
No suprimido	14.81%	29.41%

No hubo diferencias entre los porcentajes en postmenopáusicas con o sin hipoPTH para ninguno de los grupos de supresión ( $p=0.1168$ ).

Tabla 49. Porcentajes de postmenopáusicas en cada grupo de supresión de TSH según situación de hipoPTH en la última revisión.

Supresión Última DXA	Postmenopáusicas (n=101)	
	Sin HipoPTH (n=84)	Con HipoPTH (n=17)
Fuerte	22.22%	35.29%
Moderada	22.22%	11.76%
No supresión	55.56%	52.94%

No hubo diferencias entre porcentajes de supresión en postmenopáusicas con o sin hipoPTH ( $p=0.4167$ ).

De las 46 mujeres que mantuvieron supresión durante todo el estudio 39 presentaban hipoparatiroidismo y 7 no tenía hipoparatiroidismo.

### 6.3.5.1. Estudio transversal en función del grado de supresión de TSH

Se realizó según el grado de supresión que presentaban las pacientes en el momento de la revisión. Al subdividir la muestra por el grado de supresión de TSH, las densidades óseas fueron comparables (no se encontraron diferencias significativas) entre los 3 grupos de supresión (fuerte, moderada y no supresión) en todos los grupos analizados (total de la muestra, total de mujeres sin hipoPTH, total de mujeres con hipoPTH, premenopáusicas, premenopáusicas sin/con hipoPTH, postmenopáusicas y postmenopáusicas sin/con hipoPTH) tanto en la primera revisión como al finalizar el estudio. Sin embargo, si englobamos en un único grupo a las pacientes con supresión fuerte y moderada (pacientes suprimidas con  $TSH < 0.5$ ) sí observamos como única diferencia significativa que las postmenopáusicas con  $TSH < 0.5$  partían de una densidad mineral ósea en columna inferior a las premenopáusicas y finalizaron el estudio con menor densidad mineral en radio ultradistal que las premenopáusicas.

No encontramos diferencias significativas entre los porcentajes de osteoporosis de cada grupo de mujeres que se mantuvieron a lo largo del seguimiento en el mismo nivel de supresión ni la primera ni en la última revisión.

Tabla 50. Mujeres con osteoporosis en primera revisión en subgrupos que han mantenido el mismo nivel de supresión de TSH a lo largo de todo el estudio.

	n Casos de osteoporosis/%	Supresión fuerte (TSH $< 0.1$ mcU/ml)	Supresión moderada (TSH $0.1-0.5$ mcU/ml)	No supresión (TSH $\geq 0.5$ mcU/ml)
Total (n=62)	n=8 (13%)	n=3 (37.5%)	n=1 (12.50%)	n=4 (50%)
Premenopáusicas (n=28)	n=2 (7%)	n=1 (50%)	n=1 (50%)	0%
Sin hipoPTH (n=26)	n=2 (8%)	n=1 (50%)	n=1 (50%)	0%
Postmenopáusicas (n=34)	n=6 (18%)	n=2 (33.33%)	0%	n=4 (66.67%)
Con hipoPTH (n=10)	n=3 (30%)	n=1 (33.33%)		n=2 (66.67%)
Sin hipoPTH (n=24)	n=3 (13%)	n=1 (33.33%)	0%	n=2 (66.67%)
Total con hipoPTH (n=12)	n=3 (25%)	n=1 (33.33%)	0%	n=2 (66.67%)
Total sin hipoPTH (n=50)	n=5 (10%)	n=2 (40%)	n=1 (20%)	n=2 (40%)

Tabla 51. Mujeres con osteoporosis en primera revisión en mujeres suprimidas versus no suprimidas a lo largo de todo el seguimiento.

	n Casos de osteoporosis/%	No supresión (TSH $\geq 0.5$ mcU/ml)	Suprimidas (TSH $< 0.5$ mcU/ml)
Total (n=62)	n=8 (13%)	n=4 (50%)	n=4 (50%)
Premenopáusicas (n=28)	n=2 (7%)	0%	n=2 (100%)
Sin hipoPTH (n=26)	n=2 (8%)	0%	n=2 (100%)
Postmenopáusicas (n=34)	n=6 (18%)	n=4 (66.67%)	n=2 (33.33%)
Con hipoPTH (n=10)	n=3 (30%)	n=2 (66.67%)	n=1 (33.33%)
Sin hipoPTH (n=24)	n=3 (13%)	n=2 (66.67%)	n=1 (33.33%)
Total con hipoPTH (n=12)	n=3 (25%)	n=2 (66.67%)	n=1 (33.33%)
Total sin hipoPTH (n=50)	n=5 (10%)	n=2 (40%)	n=3 (60%)

Tabla 52. Mujeres con osteoporosis en última revisión en subgrupos que han mantenido el mismo nivel de supresión de TSH a lo largo de todo el estudio.

	n Casos de osteoporosis/%	Supresión fuerte (TSH <0.1 mcU/ml)	Supresión moderada (TSH 0.1-0.5 mcU/ml)	No supresión (TSH ≥0.5 mcU/ml)
Total (n=62)	n=18 (29%)	n=8 (42.11%)	n=5 (31.58%)	n=5 (26.32%)
Premenopáusicas (n=28)	n= 7 (25%)	n=2 (28.57%)	n=5 (71.43%)	0%
Sin hipoPTH (n=26)	n=7 (27%)	n=2 (28.57%)	n=5 (71.43%)	0%
Postmenopáusicas (n=34)	n=12 (35%)	n=6 (50%)	n=1 (33%)	n=5 (41.67%)
Con hipoPTH (n=10)	n= 3 (30%)	n=1 (33.33%)		n=2 (66.67%)
Sin hipoPTH (n=24)	n = 9 (38%)	n=5 (55.56%)	n=1 (11.11%)	n=3 (33.33%)
Total con hipoPTH (n=12)	n= 3 (25%)	n=1 (33.33%)	0%	n=2 (66.67%)
Total sin hipoPTH (n=50)	n = 16 (32%)	n=7 (43.75%)	n=6 (37.50%)	n=3 (18.75%)

Tabla 53. Mujeres con osteoporosis en última revisión en mujeres suprimidas versus no suprimidas a lo largo de todo el seguimiento.

	n Casos de osteoporosis/%	No supresión (TSH ≥0.5 mcU/ml)	Suprimidas (TSH <0.5 mcU/ml)
Total (n=62)	n= 19 (31%)	26.32(n=5)%	n=13 (3.68%)
Premenopáusicas (n=28)	n= 7 (25%)	0%	n=7 (100%)
Sin hipoPTH (n=26)	n=7 (27%)	0%	n=7 (100%)
Postmenopáusicas (n=34)	n=12 (35%)	n=5 (41.67%)	n=7 (58.33%)
Con hipoPTH (n=10)	n=3	n=2 (66.67%)	n=1 (33.33%)
Sin hipoPTH (n=24)	n=9	n=3 (33.33%)	n=6 (66.67%)
Total con hipoPTH (n=12)	n =3	n=2 (66.67%)	n=1 (33.33%)
Total sin hipoPTH (n=50)	n=16	n=3 (18.75%)	n=13 (81.25%)

### 6.3.5.1.1. Primera revisión

Al subdividir la muestra por el grado de supresión de TSH, las densidades óseas fueron comparables (no se encontraron diferencias significativas) entre los 3 grupos de supresión en todos los grupos analizados (total de la muestra, premenopáusicas, premenopáusicas sin/con hipoPTH, postmenopáusicas y postmenopáusicas sin/con hipoPTH). Las mujeres suprimidas (TSH <0.5  $\mu$ UI/ml) postmenopáusicas partieron de menor DMO en columna que las premenopáusicas suprimidas.

### 6.3.5.1.2. Última revisión

#### Muestra total (n=159)

Tabla 54. Última densitometría según niveles de supresión de TSH en el total de la muestra.

	Supresión fuerte (n=44)	Supresión moderada (n=39)	No supresión (n=76)	P valor
DMO CL	0.918 ± 0.119	0.902 ± 0.130	0.904 ± 0.164	0.5314
DMO CF	0.729 ± 0.111	0.702 ± 0.118	0.714 ± 0.138	0.4833
DMO CT	0.885 ± 0.137	0.877 ± 0.124	0.862 ± 0.151	0.3955
DMO RUD	0.398 ± 0.068	0.406 ± 0.058	0.399 ± 0.068	0.8005
DMO 1/3distalR	0.629 ± 0.067	0.636 ± 0.071	0.622 ± 0.081	0.4648
Tscore CL	-1.178 ± 1.091	-1.319 ± 1.177	-1.231 ± 1.471	0.6967
Tscore CF	-1.079 ± 1.002	-1.322 ± 1.058	-1.217 ± 1.239	0.4626
Tscore CT	-0.402 ± 0.960	-0.530 ± 1.014	-0.653 ± 1.226	0.3432
Tscore RUD	-0.745 ± 1.163	-0.647 ± 1.005	-0.761 ± 1.171	0.8322
Tscore1/3distalR	-1.067 ± 1.118	-0.956 ± 1.193	-1.184 ± 1.319	0.5193

Los porcentajes de osteoporosis en el grupo total fueron de 7.93 %, 8.54% y 18.29% en los grupos de supresión fuerte, moderada o no supresión respectivamente sin encontrarse diferencias significativas entre dichos porcentajes (p=0.62).

No se encontraron diferencias significativas en la densidad mineral ósea entre los 3 subgrupos de supresión de TSH ni entre el grupo que se mantuvo suprimido (n=46 con TSH <0.5 µUI/ml) durante todo el estudio frente al que se mantuvo no suprimido hasta el final. Ningún grupo presentó diferencias al subdividir en función de la situación de hipoparatiroidismo.

#### Premenopáusicas (n=66)

Tabla 55. Última densitometría según niveles de supresión de TSH en premenopáusicas (n=66).

	Supresión fuerte (n=20)	Supresión moderada (n=22)	No supresión (n=24)	P valor
DMO CL	0.947±0.135	0.935±0.145	0.965±0.172	0.8242
DMO CF	0.742±0.093	0.729±0.134	0.758±0.165	0.9096
DMO CT	0.914±0.109	0.881±0.135	0.906±0.179	0.6964
DMO RUD	0.430±0.057	0.420±0.056	0.418±0.068	0.8414
DMO 1/3distalR	0.662±0.059	0.653±0.067	0.670±0.078	0.8390
Tscore CL	-0.907±1.238	-1.023±1.312	-0.737±1.526	0.7965
Tscore CF	-0.954±0.837	-1.082±1.194	-0.822±1.454	0.9093
Tscore CT	-0.237±0.890	-0.500±1.105	-0.283±1.431	0.7156
Tscore RUD	-0.200±0.961	-0.394±0.973	-0.439±1.169	0.7386
Tscore1/3distalR	-0.513±0.971	-0.667±1.135	-0.385±1.239	0.8020

No hubo diferencias entre la densidad mineral ósea entre los tres grupos de supresión. Tampoco hubo diferencias al comparar el grupo que se mantuvo suprimido durante todo el estudio (n=26, TSH <0.5  $\mu$ UI/ml) frente al grupo que se mantuvo no suprimido. En ningún caso encontramos diferencias al subdividir en función de la situación de hipoparatiroidismo.

Los porcentajes de osteoporosis en premenopáusicas fueron de 4.55 % (n=3), 10.61% (n=7) y 9.09% (n=6) en los grupos de supresión fuerte, moderada o no supresión respectivamente sin encontrarse diferencias significativas entre dichos porcentajes (p=0.48).

### **Postmenopáusicas (n=98)**

Tabla 56. Última densitometría según niveles de supresión de TSH en postmenopáusicas (n=98).

	Supresión fuerte (n=24)	Supresión moderada (n=20)	No supresión (n=54)	P valor
DMO CL	0.894 $\pm$ 0.099	0.865 $\pm$ 0.104	0.878 $\pm$ 0.155	0.4675
DMO CF	0.717 $\pm$ 0.126	0.669 $\pm$ 0.089	0.695 $\pm$ 0.123	0.4874
DMO CT	0.861 $\pm$ 0.155	0.872 $\pm$ 0.113	0.843 $\pm$ 0.135	0.5300
DMO RUD	0.369 $\pm$ 0.065	0.387 $\pm$ 0.057	0.389 $\pm$ 0.066	0.5308
DMO 1/3distalR	0.598 $\pm$ 0.060	0.614 $\pm$ 0.072	0.598 $\pm$ 0.071	0.6212
Tscore CL	-1.404 $\pm$ 0.917	-1.645 $\pm$ 0.936	-1.450 $\pm$ 1.404	0.6002
Tscore CF	-1.187 $\pm$ 1.135	-1.617 $\pm$ 0.802	-1.385 $\pm$ 1.108	0.4984
Tscore CT	-0.539 $\pm$ 1.013	-0.567 $\pm$ 0.921	-0.811 $\pm$ 1.105	0.4266
Tscore RUD	-1.259 $\pm$ 1.124	-0.971 $\pm$ 0.985	-0.922 $\pm$ 1.155	0.5840
Tscore1/3distalR	-1.588 $\pm$ 1.009	-1.329 $\pm$ 1.201	-1.606 $\pm$ 1.169	0.6198

Los porcentajes de osteoporosis en postmenopáusicas fueron de 10.20 % (n=10), 7.14% (n=7) y 24.49% (n=24) en los grupos de supresión fuerte, moderada o no supresión respectivamente sin encontrarse diferencias significativas entre dichos porcentajes (p=0.79).

No se encontraron diferencias significativas en la densidad mineral ósea entre los 3 subgrupos de supresión de TSH ni entre el grupo que se mantuvo suprimido (n=20; TSH <0.5  $\mu$ UI/ml) durante todo el estudio frente al que se mantuvo no suprimido hasta el final. Ningún grupo presentó diferencias al subdividir en función de la situación de hipoparatiroidismo.

### 6.3.5.2. Estudio longitudinal en función del grado de supresión de TSH

Se estudió si el grado de supresión de TSH podría influir a largo plazo en la masa ósea por lo que subdividimos la muestra según los grupos de supresión descritos y se formaron los siguientes 4 grupos de pacientes:

- las que permanecieron en supresión fuerte durante todo el seguimiento (n=31).
- las que permanecieron en supresión moderada durante todo el seguimiento (n=15).
- las que permanecieron suprimidas (supresión fuerte+ moderada) durante todo el seguimiento (n=46).
- las que permanecieron no suprimidas durante todo el seguimiento (n=16).

#### 6.3.5.2.1. Muestra total (n=62)

Figura 30. Porcentajes de cambio de densidad mineral ósea según grupos de supresión de TSH.

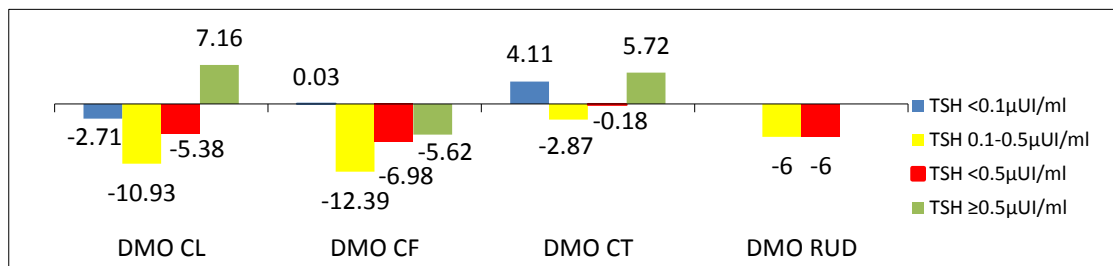


Tabla 57. Porcentajes de cambio de DMO según supresión de TSH.

	Supresión fuerte (TSH < 0.1 µUI/ml)	Supresión moderada (TSH 0.1-0.5 µUI/ml)	Supresión (TSH < 0.5 µUI/ml)	No supresión (TSH ≥ 0.5 µUI/ml)
% cambio DMO CL	-2.71±8.82*	-10.93±8.04*,+	-5.38±9.33+	7.16±11.46+,+
% cambio DMO CF	0.03±3.32**	-12.39±5.46**	-6.98±7.78	-5.62±5.49**
% cambio DMO CT	4.11±7.18++	-2.87±6.43++,*	-0.18±7.45++	5.72±8.89*,++

\*, \*\*, \*, +, ++, ++ p < 0.01; ++ p = 0.02

- Supresión fuerte (TSH < 0.1) al inicio y final del estudio (n=31):

Se encontró una disminución de DMO en CL no significativa ( $0.961 \pm 0.098$  vs  $0.933 \pm 0.112$ ,  $p=0.06$ ). La ganancia no significativa de la DMO en cadera total puede explicarse porque las pacientes con mayor densidad mineral son precisamente mujeres con hipoPTH que estaban suplementadas con calcio y vitamina D (5 mujeres del grupo tenían hipoPTH).

- Supresión moderada ( $TSH\ 0.1-0.5$ ) al inicio y final del estudio (n=15):

Los cambios encontrados fueron la disminución significativa de DMO CL, DMO CF y de TscoreCL. En cadera total y radio ultradistal la disminución no alcanzó significación.

Tabla 58. Evolución densitométrica en la muestra global con supresión moderada (n=15).

	Primera DXA	Última DXA	p valor
DMO CL	0.985±0.129	0.875±0.120	0.0002
DMO CF	0.817±0.156	0.721±0.129	0.0005
TscoreCL	-0.571±1.181	-1.567±1.082	0.0003

- Supresión fuerte + moderada ( $TSH < 0.5$ ) al inicio y al final del estudio (n=46):

Las mujeres con CDT suprimidas, pierden DMO significativamente a nivel de CL y CF. Los porcentajes de cambio de DMO en CL y CF fueron de  $-5.38 \pm 9.33$  y  $-6.98 \pm 7.78$  respectivamente.

Tabla 59. Evolución densitométrica en el total de mujeres suprimidas durante todo el seguimiento (n=46).

	Primera DXA	Última DXA	p valor
DMO CL	0.968±0.108	0.914±0.112	0.00
DMO CF	0.778±0.150	0.735±0.119	0.00
TscoreCL	-0.710±0.990	-1.207±1.064	0.00

- No suprimidas ( $TSH \geq 0.5$ ) al inicio y final del estudio (n=16):

No perdieron significativamente DMO a ningún nivel. Hubo mejoría significativa de DMO y T score CL. Se debe tener en cuenta que 5 mujeres eran hipoparatiroides.

Tabla 60. Evolución densitométrica en el total de mujeres no suprimidas (n=16).

	Primera DXA	Última DXA	p valor
DMO CL	0.869±0.142	0.922±0.126	0.0236
TscoreCL	-1.625±1.283	-1.125±1.147	0.0208

Al realizar una regresión lineal para corregir los resultados obtenidos por edad, estado menopáusico, situación de hipoparatiroidismo y por el índice de masa corporal la significación de la p se mantiene.

#### 6.3.5.2.2. Sin hipoPTH (n=50)

- Supresión fuerte ( $TSH < 0.1$ ) al inicio y final del estudio (n=26):

Se detectó un empeoramiento significativo de la densidad mineral ósea y T score en columna lumbar. El porcentaje de cambio en CL fue de  $-3.76 \pm 9.02\%$ .



Tabla 61. Evolución densitométrica y porcentajes de cambio de DMO en mujeres sin hipoPTH con supresión fuerte (n=26).

	Primera DXA	Última DXA	p valor
DMO CL	0.966±0.092	0.928±0.115	0.03
Tscore CL	-0.731±0.840	-1.070±1.058	0.03

- Supresión moderada (TSH 0.1-0.5) al inicio y final del estudio (n=13):

Se produjo una disminución de densidad mineral ósea en columna y cadera.

Tabla 62. Evolución densitométrica y porcentajes de cambio de DMO en mujeres sin hipoPTH con supresión moderada (n=13).

	Primera DXA	Última DXA	p valor
DMO CL	0.966±0.128	0.851±0.109	0.00
DMO CF	0.808±0.174	0.709±0.133	0.00
DMO CT	0.886±0.179	0.863±0.147	0.03

	% cambio
DMO CL	-11.55±8.50
DMO CF	-14.26±4.63
DMO CT	-5.47±4.41
DMO RUD	-6.00±1.40

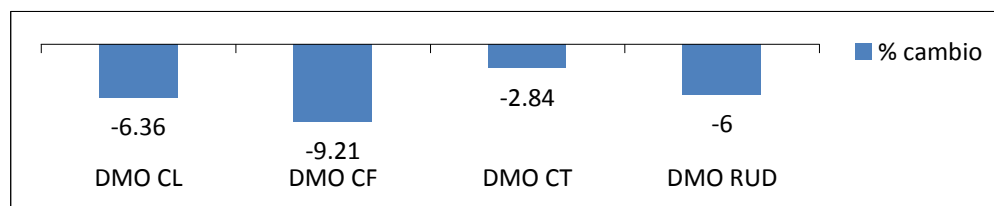
- Supresión fuerte + moderada (TSH <0.5) al inicio y al final del estudio(n=39):

Se produjo una disminución significativa de densidad mineral ósea en columna y cadera.

Tabla 63. Evolución densitométricas en mujeres suprimidas sin hipoPTH (n=39).

	Primera DXA	Última DXA	p valor
DMO CL	0.966±0.104	0.903±0.118	0.0001
DMO CF	0.781±0.167	0.729±0.123	0.0047
TscoreCL	-0.733±0.944	-1.306±1.075	0.0002

Figura 31. Porcentajes de cambio de DMO en mujeres suprimidas sin hipoPTH (n=39).



Existe una diferencia significativa entre el porcentaje de cambio de este subgrupo frente al grupo no suprimido en cadera total (p <0.01).

- No suprimidas ( $TSH \geq 0.5$ ) al inicio y final del estudio (n=11):

No perdieron DMO a ningún nivel. El aumento de la DMO en CL no fue significativo ( $0.885 \pm 0.152$  vs  $0.932 \pm 0.136$ ,  $p=0.10$ ). El porcentaje de cambio en CL fue de  $6.40 \pm 12.02\%$ .

En el grupo de mujeres sin hipoPTH hay significación entre el porcentaje de cambio en CL del grupo de no supresión frente a los otros dos.

Corregimos estos resultados por el estado menopáusico, la edad y el IMC pero fueron condiciones que no influyeron en los resultados manteniéndose los niveles de significación.

#### **6.3.5.2.3. Con hipoPTH (n=12)**

- Supresión fuerte ( $TSH < 0.1$ ) al inicio y final del estudio (n=5):

En los 5 únicos pacientes pertenecientes a este grupo se produjo un aumento no significativo de la DMO en columna y cadera. Estas 5 pacientes son las que tienen los mejores niveles de densidad mineral ósea del grupo.

- Supresión moderada ( $TSH 0.1-0.5$ ) al inicio y final del estudio (n=2):

Por la baja muestra no se pudo realizar análisis. En ambas pacientes la DMO en CL disminuyó de forma no significativa.

- Supresión fuerte + moderada ( $TSH < 0.5$ ) al inicio y al final del estudio (n=7):

La disminución de densidad mineral en columna y cuello no alcanzó significación estadística al igual que el aumento en cadera total. Sólo contábamos con 5 estudios en cadera.

- No suprimidas ( $TSH \geq 0.5$ ) al inicio y final del estudio (n=5):

En estas 5 pacientes el aumento de la DMO en CL, CF y CT no fue significativo.

#### 6.3.5.2.4. Premenopáusicas (n=28)

- Supresión fuerte ( $TSH < 0.1$ ) al inicio y final del estudio (n=14):

Se observó una disminución no significativa de DMO en CL ( $1.002 \pm 0.095$  vs  $0.963 \pm 0.123$ ,  $p=0.06$ ). El porcentaje de cambio en columna lumbar fue de  $-3.88 \pm 7.93$ .

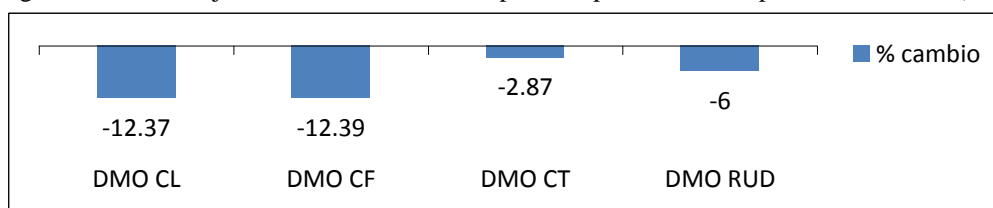
- Supresión moderada ( $TSH 0.1-0.5$ ) al inicio y final del estudio (n=12):

Se observó una disminución significativa de DMO CL, DMO CF y Tscore CL.

Tabla 64. Evolución densitométrica premenopáusicas con supresión moderada (n=12).

	Primera DXA	Ultima DXA	p valor
DMO CL	$1.001 \pm 0.135$	$0.874 \pm 0.125$	0.0005
DMO CF	$0.817 \pm 0.156$	$0.704 \pm 0.130$	0.0005
Tscore CL	$-0.422 \pm 1.227$	$-1.567 \pm 1.132$	0.0006

Figura 32. Porcentajes de cambio de DMO en premenopáusicas con supresión moderada (n=12).



- Supresión fuerte + moderada ( $TSH < 0.5$ ) al inicio y al final del estudio (n=26):

En este grupo hay una disminución significativa de la DMO tanto en columna y cuello femoral y empeoramiento de T score en columna.

Tabla 65. Evolución densitométrica y porcentajes de cambio de DMO en premenopáusicas suprimidas (n=26).

	Primera DXA	Ultima DXA	p valor
DMO CL	$1.001 \pm 0.113$	$0.926 \pm 0.089$	0.00
DMO CF	$0.814 \pm 0.147$	$0.719 \pm 0.149$	0.00
DMO CT	$0.900 \pm 0.150$	$0.816 \pm 0.102$	0.27
Tscore CL	$-0.410 \pm 1.025$	$-1.100 \pm 0.810$	0.00

	% cambio
DMO CL	$-7.80 \pm 9.05$
DMO CF	$-11.09 \pm 6.60$
DMO CT	$-2.35 \pm 6.29$
DMO RUD	$-6.00 \pm 1.40$

- No suprimidas ( $TSH \geq 0.5$ ) al inicio y final del estudio (n=2):

No se identificó ningún cambio significativo en los valores densitométricos.

El porcentaje de cambio de la DMO en columna fue de  $4.99 \pm 5.62$ .

Al comparar los porcentajes de cambio de las premenopáusicas según el grado de supresión se encontró diferencias significativas para la DMO en CL de las no suprimidas con los otros dos grupos (supresión fuerte y moderada).

#### 6.3.5.2.5. Premenopáusicas sin hipoPTH

- Supresión fuerte ( $TSH < 0.1$ ) al inicio y final del estudio (n=14):

Se produjo una disminución no significativa de la DMO en CL ( $p=0.06$ ).

El porcentaje de cambio en columna lumbar fue de  $-3.88 \pm 7.93$ .

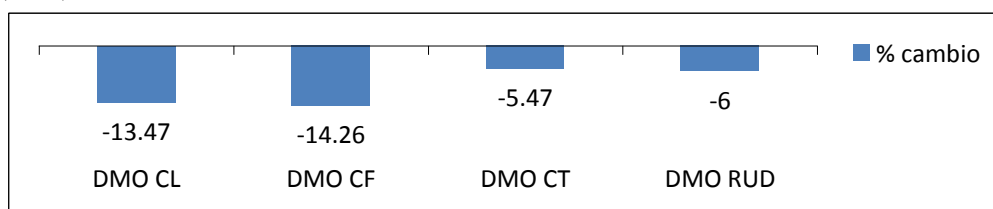
- Supresión moderada ( $TSH 0.1-0.5$ ) al inicio y final del estudio (n=10):

Los cambios significativos encontrados fueron: disminución de DMO CL, DMO CF, DMO CT y Tscore CL.

Tabla 66. Evolución densitométrica en premenopáusicas sin hipoPTH con supresión moderada (n=10).

	Primera DXA	Ultima DXA	p valor
DMO CL	$0.979 \pm 0.137$	$0.844 \pm 0.111$	<b>0.0016</b>
DMO CF	$0.808 \pm 0.174$	$0.685 \pm 0.131$	<b>0.0012</b>
DMO CT	$0.886 \pm 0.179$	$0.816 \pm 0.128$	<b>0.0287</b>
Tscore CL	$-0.610 \pm 1.242$	$-1.840 \pm 1.007$	<b>0.0019</b>
Zscore CT	$-0.557 \pm 1.465$	$-0.160 \pm 1.079$	<b>0.0115</b>

Figura 33. Porcentajes de cambio de DMO en premenopáusicas sin hipoPTH con supresión moderada (n=10).



- Supresión fuerte + moderada ( $TSH < 0.5$ ) al inicio y al final del estudio (n=24):

Disminuyó de forma significativa la DMO en columna y cadera.

Tabla 67. Evolución densitométrica y porcentajes de cambio de DMO en premenopáusicas sin hipoPTH suprimidas (n=24).

	Primera DXA	Última DXA	p valor
DMO CL	0.993±0.112	0.913±0.130	0.0005
DMO CF	0.806±0.161	0.728±0.111	0.0032
DMO CT	0.888±0.166	0.879±0.121	0.049
Tscore CL	-0.487±1.081	-1.218±1.188	0.0005

	% cambio
DMO CL	-7.88±9.43
DMO CF	-12.40±6.79
DMO CT	-4.50±4.95
DMO UDR	-6.00±1.40

- No suprimidas ( $TSH \geq 0.5$ ) al inicio y final del estudio (n=2):

Sólo dispusimos de 2 mujeres premenopáusicas sin hipoPTH que se hubiesen mantenido no suprimidas a lo largo de todo el seguimiento.

El porcentaje de cambio en columna lumbar fue de  $2.99 \pm 5.62$ .

Encontramos diferencias significativas entre este porcentaje y el de los grupos de supresión fuerte y moderada ( $p=0.01$ ).

#### 6.3.5.2.6. Premenopáusicas con hipoPTH

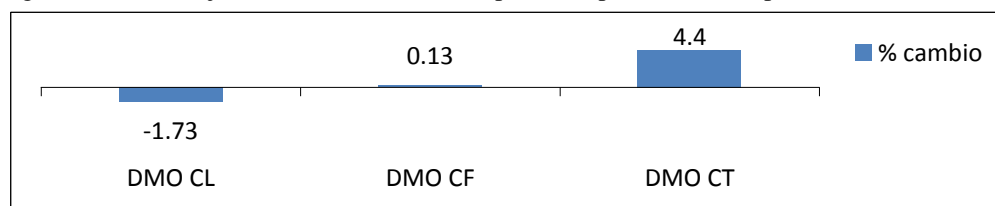
Por el escaso número muestral contamos con 2 pacientes en el grupo de supresión moderada ( $TSH 0.1-0.5$ ) (n=2) por lo que no pudimos realizar análisis.

#### 6.3.5.2.7. Postmenopáusicas

- Supresión fuerte ( $TSH < 0.1$ ) al inicio y final del estudio (n=17):

Se produjo una disminución no significativa de DMO en CL ( $0.927 \pm 0.090$  vs  $0.908 \pm 0.099$ ,  $p=0.37$ ). Aumentó de forma no significativa la DMO en CF y CT. En este grupo, 5 de las 17 eran hipoparatiroides.

Figura 34. Porcentajes de cambio de DMO en postmenopáusicas con supresión fuerte (n=17).



- Supresión moderada ( $TSH\ 0.1-0.5$ ) al inicio y final del estudio (n=3):

La disminución de la DMO en CL encontrada no fue significativa ( $0.921\pm0.099$  vs  $0.875\pm0.120$ ,  $p=0.07$ ), disponíamos de una muestra escasa. Ninguna era hipoparatiroidea. El porcentaje de cambio de columna lumbar fue de  $-5.15\pm2.79$ .

- Supresión fuerte + moderada ( $TSH <0.5$ ) al inicio y al final del estudio (n=20):

La disminución de la DMO en CL y CF no alcanzaron significación ( $p=0.21$  y  $p=0.24$ ).

Tabla 68. Porcentajes de cambio de DMO en postmenopáusicas suprimidas (n=20).

	% cambio
DMO CL	$-3.92\pm9.41$
DMO CF	$-0.70\pm5.05$
DMO CT	$1.55\pm10.35$

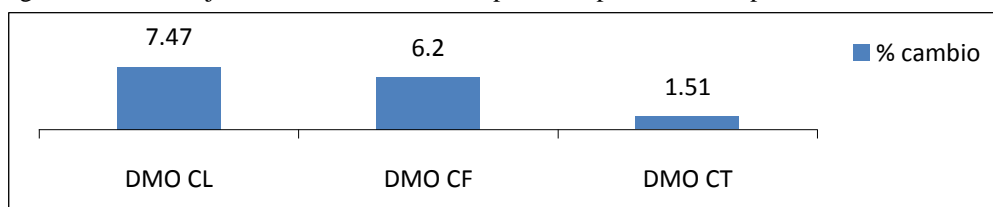
- No suprimidas ( $TSH \geq 0.5$ ) al inicio y final del estudio (n=14):

En este grupo de pacientes se observó una mejoría significativa de DMO CL, Tscore CL y Tscore CF. De las 14 mujeres, 10 eran hipoparatiroideas.

Tabla 69. Evolución densitométricas en postmenopáusicas no suprimidas (n=14).

	Primera DXA	Ultima DXA	p valor
DMO CL	$0.842\pm0.128$	$0.895\pm0.099$	<b>0.0400</b>
Tscore CL	$-1.866\pm1.155$	$-1.364\pm0.925$	<b>0.0300</b>
Tscore CF	$-2.323\pm0.859$	$-1.485\pm1.266$	<b>0.0200</b>

Figura 35. Porcentajes de cambio de DMO en postmenopáusicas no suprimidas.



No hay diferencias significativas entre los porcentajes de cambio entre subgrupos de TSH en postmenopáusicas.

#### 6.3.5.2.8. Postmenopáusicas sin hipoPTH

- Supresión fuerte ( $TSH <0.1$ ) al inicio y final del estudio (n=12):

La pérdida de DMO en CL no fue significativa.

Tabla 70. Porcentajes de cambio de DMO en postmenopáusicas sin hipoPTH con supresión fuerte (n=12).

	% cambio
DMO CL	-3.62±10.52
DMO CF	0.70±5.05

- Supresión moderada (TSH 0.1-0.5) al inicio y final del estudio (n=3):

La pérdida de DMO en CL no fue significativa, sólo contamos con 3 pacientes en este grupo. El porcentaje de cambio en columna lumbar fue de -5.15±2.79.

- Supresión fuerte + moderada (TSH 0.1-0.5) al inicio y final del estudio (n=15):

La pérdida de DMO en CL no fue significativa (0.923±0.073vs 0.885±0.096, p=0.08)

- No suprimidas (TSH ≥ 0.5) al inicio y final del estudio (n=9):

No se produjo disminución de DMO a ningún nivel. El aumento de la DMO en CL no fue significativo.

El porcentaje de cambio de la DMO en columna fue de 6.71±13.26.

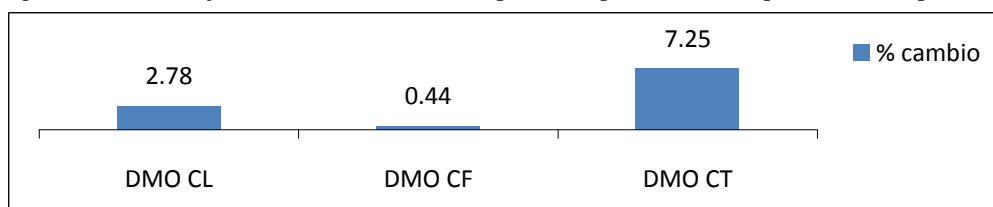
No hubo diferencias significativas entre los porcentajes de cambio entre subgrupos de supresión.

#### 6.3.5.2.9. Postmenopáusicas con hipoPTH

- Supresión fuerte (TSH <0.1) al inicio y final del estudio (n=5):

Contamos sólo con 5 pacientes y ganaron no significativamente DMO en CL, CF y CT

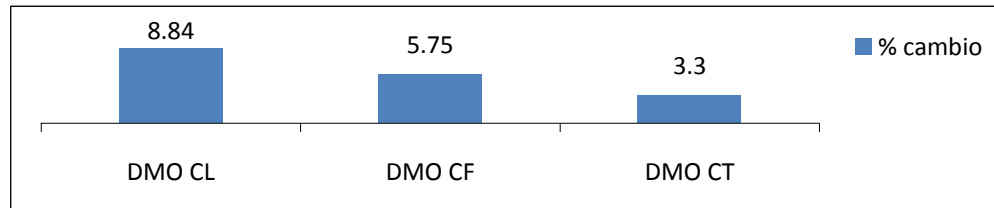
Figura 36. Porcentajes de cambio de DMO en postmenopáusicas con hipoPTH con supresión fuerte (n=5).



- No suprimidas (TSH ≥ 0.5) al inicio y final del estudio (n=5):

Presentaron un incremento no significativo de DMO en CL y cadera.

Figura 37. Porcentajes de cambio de DMO en postmenopáusicas con hipoPTH no suprimidas (n=5).



No hubo diferencias significativas entre los porcentajes de cambio entre subgrupos de supresión. Cuando comparamos los porcentajes de cambio de cada nivel de supresión entre pre y postmenopáusicas y dividiendo según situación de hipoPTH hemos detectado diferencias significativas entre los porcentajes de cambio en columna lumbar ( $p = 0.04$ ) y cuello femoral ( $p < 0.01$ ) entre los grupos de supresión fuerte y moderada de pre y postmenopáusicas.

También hubo diferencias significativas entre el porcentaje de cambio de columna lumbar entre las mujeres con supresión fuerte entre premenopáusicas sin hipoPTH y postmenopáusicas sin hipoPTH ( $p < 0.01$ ).

Además, se identificó una diferencia significativa entre el porcentaje de cambio de columna lumbar de las mujeres con supresión fuerte de los grupos postmenopáusicas con y sin hipoPTH ( $p < 0.01$ ).



## 6.4. MICROARQUITECTURA ÓSEA: TRABECULAR BONE SCORE (TBS)

Los resultados fueron corregidos por edad, índice de masa corporal, estado menopáusico, situación de hipoparatiroidismo y supresión de TSH encontrándose que el TBS se ve influenciado por el estado menopáusico (ser postmenopáusica) en el total de la muestra pero este efecto se pierde al analizar por subgrupos.

### 6.4.1. TBS EN LA MUESTRA TOTAL

El valor medio inicial del trabecular bone score (TBS) en columna lumbar fue de  $1.34 \pm 0.13$ .

El valor medio del TBS en la última revisión fue de  $1.28 \pm 0.12$ . En el estudio longitudinal realizado, el valor final de TBS fue significativamente inferior al inicial con un  $p < 0.01$ .

### 6.4.2. TBS Y ESTADO MENOPÁUSICO

#### Estudio transversal

Las mujeres postmenopáusicas partieron y finalizaron el estudio con valores significativamente menores de TBS que las premenopáusicas.

Tabla 71. Valores de TBS en función de estado menopáusico en primera y última revisión.

	Premenopáusicas (n=69)	Postmenopáusicas (n=101)	p valor
Primera revisión	$1.4 \pm 0.14$	$1.31 \pm 0.11$	0.0002
Última revisión	$1.32 \pm 0.12$	$1.24 \pm 0.11$	0.0010

#### Estudio longitudinal

Los valores de TBS al finalizar el periodo de seguimiento fueron significativamente inferiores a los iniciales tanto en pre ( $1.40 \pm 0.14$  vs  $1.32 \pm 0.12$ ,  $p < 0.01$ ) como en postmenopáusicas ( $1.31 \pm 0.11$  vs  $1.24 \pm 0.11$ ,  $p < 0.01$ ).

### 6.4.3. TBS E HIPOPARATIROIDISMO

#### Estudio transversal

Ni al inicio ni al finalizar el estudio encontramos diferencias significativas de los valores de TBS entre mujeres sin y con hipoPTH. Los valores de TBS fueron superiores en mujeres con hipoPTH que en mujeres sin hipoPTH tanto en la primera como en la última determinación pero sin alcanzar significación estadística.

Tabla 72. Valores de TBS en función de situación de hipoPTH en primera y última revisión.

	Sin hipoPTH (n=61)	Con hipoPTH (n=8)	p valor
Primera revisión	1.346±0.136	1.359±0.119	0.702
Última revisión	1.273±0.126	1.327±0.107	0.080

#### Estudio longitudinal

Los valores de TBS disminuyeron con los años de seguimiento pero dicha disminución sólo fue estadísticamente significativa en el grupo de mujeres sin hipoPTH (1.346±0.136 vs 1.273±0.126,  $p < 0.01$ ).

### 6.4.4. TBS, ESTADO MENOPÁUSICO E HIPOPARATIROIDISMO

#### Estudio transversal

Al inicio del estudio, no se observaron diferencias significativas de los valores de TBS en función de la presencia de hipoPTH ni en premenopáusicas ni en postmenopáusicas. Los valores fueron superiores en los subgrupos con hipoPTH que en los subgrupos sin hipoPTH pero sin alcanzar significación estadística.

Tabla 73. Valores de TBS en función de estado menopáusico e hipoPTH.

	Premenopáusicas (n=69)		Postmenopáusicas (n=101)	
	Sin HipoPTH (n=61)	Con HipoPTH (n=8)	Sin HipoPTH (n=84)	Con HipoPTH (n=17)
Primera revisión	1.39±0.14*	1.52±0.08*	1.31±0.12**	1.32±0.09**
Última revisión	1.32±0.12***	1.39±0.11***	1.23±0.11****	1.30±0.09****

\*  $p=0.14$ ; \*\* $p=0.88$ ; \*\*\*  $p=0.21$ ; \*\*\*\*  $p=0.04$

Cuando finalizamos el seguimiento de las pacientes, las mujeres postmenopáusicas con hipoPTH presentaban medias de TBS significativamente superiores que las que no tenían hipoPTH. En premenopáusicas no se observaron diferencias significativas aunque, de nuevo, el grupo con hipoPTH obtuvo mejores niveles medios de TBS que el grupo sin hipoPTH.

## Estudio longitudinal

En los grupos de premenopáusicas sin hipoPTH, premenopáusicas con hipoPTH y en postmenopáusicas sin hipoPTH se produjo una disminución significativa de TBS ( $p < 0.000$  en los tres grupos). Sin embargo, en el grupo de postmenopáusicas con hipoPTH esa disminución no alcanzó significación estadística ( $p = 0.36$ ).

### 6.4.5. TBS Y SUPRESIÓN DE TSH

#### 6.4.5.1. Estudio transversal

Al subdividir la muestra por el grado de supresión de TSH no se encontraron diferencias significativas en los TBS en ninguno de los grupos analizados tanto al inicio como en la última revisión.

Tabla 74. Niveles medios de TBS en la **primera revisión** por grupos de supresión de TSH.

	Supresión fuerte	Supresión Moderada	No supresión	P valor
Muestra total	1.365±0.112	1.345±0.157	1.312±0.139	0.4977
Premenopáusicas	1.413±0.113	1.411±0.167	1.319±0.162	0.3592
Premenopáusicas sin hipoPTH	1.405±0.107	1.403±0.176	1.319±0.162	0.4071
Premenopáusicas con hipoPTH	1.613	1.477±0.018		0.2207
Postmenopáusicas	1.334±0.101	1.282±0.121	1.309±0.133	0.3374
Postmenopáusicas sin hipoPTH	1.333±0.104	1.282±0.121	1.314±0.169	0.3637
Postmenopáusicas con hipoPTH	1.334±0.096		1.303±0.091	0.4642

Tabla 75. Niveles medios de TBS en la **última revisión** por grupos de supresión de TSH.

	Supresión fuerte	Supresión Moderada	No supresión	P valor
Muestra total	1.293±0.126	1.282±0.123	1.274±0.126	0.7416
Premenopáusicas	1.360±0.121	1.317±0.110	1.321±0.137	0.4732
Premenopáusicas sin hipoPTH	1.359±0.121	1.301±0.109	1.313±0.135	0.3238
Premenopáusicas con hipoPTH		1.396±0.096	1.391±0.19	1.0000
Postmenopáusicas	1.245±0.108	1.239±0.128	1.252±0.117	0.9204
Postmenopáusicas sin hipoPTH	1.225±0.112	1.238±0.133	1.239±0.115	0.8847
Postmenopáusicas con hipoPTH	1.307±0.072	1.249	1.308±0.116	0.6814

Tampoco hubo diferencias significativas entre los TBS de los distintos grupos cuando tenemos en cuenta a las pacientes que no han cambiado de grupo de supresión a lo largo del estudio.

Tabla 76. Niveles medios de TBS en la **primera revisión** en pacientes que se han mantenido en el mismo nivel supresión de TSH a lo largo del seguimiento.

	Supresión fuerte	Supresión Moderada	No supresión	P valor
Muestra total (n=62)	1.355±0.125	1.425±0.169	1.317±0.143	0.0896
Total sin hipoPTH (n=36)	1.363±0.130	1.414±0.185	1.327±0.178	0.3907
Total con hipoPTH (n=12)	1.320±0.107	1.477±0.018	1.303±0.091	0.0904
Premenopáusicas (n=28)	1.423±0.099	1.415±0.174	1.336±0.222	0.8474
Premenopáusicas sin hipoPTH (n=26)	1.423±0.090	1.401±0.191	1.336±0.222	0.8049
Premenopáusicas con hipoPTH (n=2)		1.477±0.018		
Postmenopáusicas (n=34)	1.301±0.119		1.313±0.139	0.2203
Postmenopáusicas sin hipoPTH (n=24)	1.291±0.130		1.324±0.188	0.1738
Postmenopáusicas con hipoPTH(n=10)	1.320±0.108		1.303±0.091	0.6015

Tabla 77. Niveles medios de TBS en la **última revisión** en pacientes que se han mantenido en el mismo nivel supresión de TSH a lo largo del seguimiento.

	Supresión fuerte	Supresión Moderada	No supresión	P valor
Muestra total (n=62)	1.274±0.124	1.320±0.099	1.270±0.119	0.6435
Total sin hipoPTH (n=36)	1.265±0.134	1.316±0.107	1.261±0.113	0.7366
Total con hipoPTH (n=12)	1.307±0.071	1.341±0.019	1.284±0.139	0.8808
Premenopáusicas (n=28)	1.323±0.126	1.308±0.093	1.283±0.224	0.9141
Premenopáusicas sin hipoPTH (n=26)	1.323±0.126	1.302±0.101	1.283±0.224	0.8674
Premenopáusicas con hipoPTH (n=2)		1.341±0.019		
Postmenopáusicas (n=34)	1.242±0.116		1.268±0.109	0.2391
Postmenopáusicas sin hipoPTH (n=24)	1.209±0.123		1.240±0.087	0.2313
Postmenopáusicas con hipoPTH(n=10)	1.307±0.072		1.284±0.139	0.7540

No hubo diferencias significativas entre los subgrupos de supresión de TSH en ningún grupo analizado de los grupos que se mantuvieron en el mismo nivel de supresión durante el estudio.

#### **6.4.5.2. Estudio longitudinal**

Tras realizar el análisis no encontramos ningún cambio significativo en el TBS en el grupo de postmenopáusicas (tanto en el grupo global como en sus subgrupos en función de la presencia de hipoPTH).

En cambio, se produjo una disminución significativa del TBS en pacientes con supresión fuerte ( $TSH < 0.1$ ) pertenecientes al grupo total, al grupo de premenopáusicas y al grupo de premenopáusicas sin hipoPTH.

La única disminución de TBS encontrada en el grupo de mujeres no suprimidas ( $TSH \geq 0.5$ ) se observó en el grupo de premenopáusicas y en premenopáusicas sin hipoPTH.

Estos resultados se exponen con detalle a continuación.

##### **6.4.5.2.1. Muestra total (n=62)**

- Supresión fuerte ( $TSH < 0.1$ ) al inicio y final del estudio (n=31):

Se observó una disminución significativa de TBS ( $p < 0.00$ ).

- Supresión moderada ( $TSH 0.1-0.5$ ) al inicio y final del estudio (n=15):

La disminución del TBS fue estadísticamente significativa ( $p=0.04$ ).

- No suprimidas ( $TSH \geq 0.5$ ) al inicio y final del estudio (n=16):

Detectamos una disminución de TBS pero no significativa ( $p=0.11$ ).

##### **6.4.5.2.2. Total sin hipoPTH (n=36)**

- Supresión fuerte ( $TSH < 0.1$ ) al inicio y final del estudio (n=19):

Se identificó una disminución significativa de TBS ( $p < 0.01$ ).

- Supresión moderada ( $TSH 0.1-0.5$ ) al inicio y final del estudio (n=10):

Disminuyeron los valores de TBS pero no significativamente ( $p=0.11$ ).

- Supresión fuerte + moderada ( $TSH < 0.5$ ) al inicio y al final del estudio (n=29):

Se identificó una disminución significativa de TBS ( $p < 0.01$ ).

- No suprimidas ( $TSH \geq 0.5$ ) al inicio y final del estudio (n=7):

Se observó una disminución no significativa del TBS ( $p=0.06$ ).

#### **6.4.5.2.3. Total con hipoPTH (n=12)**

- Supresión fuerte ( $TSH < 0.1$ ) al inicio y final del estudio (n=5):

Se identificó una disminución no significativa de TBS ( $p=0.829$ ).

- Supresión moderada ( $TSH 0.1-0.5$ ) al inicio y final del estudio (n=2):

Disminuyeron los valores de TBS significativamente ( $p < 0.01$ ).

- Supresión fuerte + moderada ( $TSH < 0.5$ ) al inicio y al final del estudio (n=7):

Se identificó una disminución no significativa de TBS ( $p=0.319$ ).

- No suprimidas ( $TSH \geq 0.5$ ) al inicio y final del estudio (n=5):

Se observó una disminución no significativa del TBS ( $p=0.736$ ).

#### **6.4.5.2.4. Premenopáusicas (n=28)**

- Supresión fuerte ( $TSH < 0.1$ ) al inicio y final del estudio (n=14):

Se identificó una disminución significativa de TBS ( $p=0.01$ ).

- Supresión moderada ( $TSH 0.1-0.5$ ) al inicio y final del estudio (n=12):

Disminuyeron los valores de TBS pero no significativamente ( $p=0.06$ ).

- No suprimidas ( $TSH \geq 0.5$ ) al inicio y final del estudio (n=2):

Se observó una disminución significativa del TBS ( $p=0.01$ ).

#### **6.4.5.2.5. Premenopáusicas sin hipoPTH (n=26)**

- Supresión fuerte ( $TSH < 0.1$ ) al inicio y final del estudio (n=14):

Se produjo una disminución significativa de TBS ( $p=0.01$ ).

- Supresión moderada ( $TSH\ 0.1-0.5$ ) al inicio y final del estudio ( $n=10$ ):

El TBS disminuyó sin alcanzar significación ( $p=0.14$ ).

- Supresión fuerte + moderada ( $TSH < 0.5$ ) al inicio y al final del estudio ( $n=24$ ):

Se produjo una disminución significativa de TBS ( $p=0.17$ ).

- No suprimidas ( $TSH \geq 0.5$ ) al inicio y final del estudio ( $n=2$ ):

Se produjo una disminución significativa de TBS ( $p=0.01$ ).

#### **6.4.5.2.6. Premenopáusicas con hipoPTH ( $n=2$ )**

Por el número muestral sólo se hizo el estudio en el grupo de pacientes en el grupo de supresión moderada ( $TSH\ 0.1-0.5$ ), encontrándose una disminución significativa del TBS ( $p < 0.000$ ).

#### **6.4.5.2.7. Postmenopáusicas ( $n=34$ )**

- Supresión fuerte ( $TSH < 0.1$ ) al inicio y final del estudio ( $n=17$ ):

Se observó una disminución no significativa de TBS ( $p=0.20$ ).

- Supresión moderada ( $TSH\ 0.1-0.5$ ) al inicio y final del estudio ( $n=3$ ):

Sólo uno de los tres pacientes de este grupo tenía calculado el TBS.

- No suprimidas ( $TSH \geq 0.5$ ) al inicio y final del estudio ( $n=14$ ):

La disminución del TBS no fue significativa ( $p=0.18$ ).

#### **6.4.5.2.8. Postmenopáusicas sin hipoPTH ( $n=24$ )**

- Supresión fuerte ( $TSH < 0.1$ ) al inicio y final del estudio ( $n=12$ ):

La disminución del TBS no fue significativa ( $p=0.17$ ).

- Supresión moderada ( $TSH\ 0.1-0.5$ ) al inicio y final del estudio ( $n=3$ ):

Solo 1 paciente de este grupo tenía calculado el TBS.

- Supresión fuerte + moderada ( $TSH < 0.5$ ) al inicio y al final del estudio (n=15):

No hubo cambios significativos de TBS ( $1.315 \pm 0.145$  vs  $1.232 \pm 0.139$ ,  $p=0.11$ ).

- No suprimidas ( $TSH \geq 0.5$ ) al inicio y final del estudio (n=9):

La disminución del TBS no fue significativa ( $p=0.16$ ).

#### **6.4.5.2.9. Postmenopáusicas con hipoPTH (n=10)**

- Supresión fuerte ( $TSH < 0.1$ ) al inicio y final del estudio (n=5):

La disminución del TBS no fue significativa ( $p=0.82$ ).

- No suprimidas ( $TSH \geq 0.5$ ) al inicio y final del estudio (n=5):

La disminución del TBS no fue significativa ( $p=0.73$ ).



## 6.5. ESTUDIO EN FUNCIÓN DEL TIEMPO ENTRE DENSITOMETRÍAS

Dividiendo a la muestra en función del tiempo transcurrido entre las densitometrías ( $\leq 5$  años, 6-10 y  $>10$  años) vemos que los cambios significativos expuestos previamente, comienzan a aparecer en las mujeres con CDT que permanecen suprimidas a lo largo de todo el estudio a partir del sexto año de seguimiento para el TBS y a partir del décimo para la DMO.

A partir del sexto año ya aparece la disminución significativa del TBS en las mujeres con supresión fuerte ( $1.348 \pm 0.124$  vs  $1.288 \pm 0.120$ ,  $p < 0.000$ ). En este grupo con supresión fuerte la pérdida de DMO significativa en CL aparece a partir del 10º año ( $0.969 \pm 0.053$  vs  $0.844 \pm 0.085$ ,  $p < 0.000$ ).

Las mujeres con CDT en supresión moderada también presentaron disminuciones significativas de DMO en CL y CF cuando habían transcurrido más de 10 años entre ambas densitometrías.

No tuvimos muestra suficiente de mujeres con CDT que se mantuviesen persistentemente suprimidas que presentasen un tiempo entre las densitometrías inicial y final inferior a 5 años.

Tabla 78. Resultados en la última revisión en mujeres que han permanecido suprimidas (supresión fuerte + moderada) durante todo el estudio según el tiempo entre densitometrías.

Supresión (fuerte+moderada)				
Tiempo entre revisiones		Primera revisión	Última revisión	P valor
< 5 años	n=2			
6-10 años	n= 24	TBS	$1.371 \pm 0.128$	$1.299 \pm 0.118$
		DMO CL	$0.979 \pm 0.098$	$0.960 \pm 0.107$
		DMO CF	$0.761 \pm 0.113$	$0.754 \pm 0.115$
> 10 años	n=20	TBS	$1.411 \pm 0.158$	$1.273 \pm 0.121$
		DMO CL	$0.978 \pm 0.116$	$0.856 \pm 0.105$
		DMO CF	$0.817 \pm 0.156$	$0.809 \pm 0.122$
		DMO CT	$0.900 \pm 0.159$	$0.899 \pm 0.122$

Al comparar los resultados de la última revisión entre suprimidas (supresión fuerte + moderada) frente a las no suprimidas se observa que las mujeres que llevan en supresión más de 10 años presentan menores niveles de densidad mineral ósea en columna lumbar ( $0.856 \pm 0.104$  vs  $0.949 \pm 0.159$ ,  $p < 0.000$ ) y en radio ultradistal ( $0.406 \pm 0.039$  vs  $0.411 \pm 0.053$ ,  $p < 0.000$ ).

## 6.6. ÍNDICE DE MASA CORPORAL Y MASA ÓSEA

Para el estudio longitudinal se formaron 3 grupos de pacientes:

- Mujeres que se mantuvieron en normopeso durante todo el seguimiento.
- Mujeres con sobrepeso durante todo el seguimiento.
- Mujeres con obesidad durante todo el seguimiento.

En nuestro estudio identificamos que tanto la densidad mineral ósea como el TBS se ven influenciados por el IMC.

Tabla 79. Porcentajes de osteoporosis según IMC en primera revisión.

Osteoporosis%	Total Muestra	Premenopáusicas al inicio			Postmenopáusicas al inicio		
		Total	Sin HipoPTH	Con HipoPTH	Total	Sin HipoPTH	Con HipoPTH
IMC normal	7.45%	1.52%	1.69%	0%	11.58%	10.13%	18.75%
Sobrepeso	6.21%	4.55%	5.08%	0%	7.37%	8.86%	0%
Obesidad	4.35%	0%	0%	0%	7.37%	8.86%	0%

No se encontraron diferencias significativas entre los porcentajes de los diferentes grupos (todos los p valor entre subgrupos > 0.05).

Tabla 80. Porcentajes de osteoporosis según IMC en última revisión.

Osteoporosis%	Total Muestra	Premenopáusicas al inicio			Postmenopáusicas al inicio		
		Total	Sin HipoPTH	Con HipoPTH	Total	Sin HipoPTH	Con HipoPTH
IMC normal	12.35%+	8.96%	10.17%	0%	14.74%*	15.00%**	13.33%
Sobrepeso	16.05%	11.94%	13.56%	0%	18.95%	22.50%	0%
Obesidad	7.41% +	2.99%	3.39%	0%	10.53%*	11.25%**	6.67%

\* p <0.00; +, \*\* p=0.01.

Las mujeres que finalizaron el seguimiento con un IMC en rango de obesidad presentaron un porcentaje de osteoporosis significativamente menor que las mujeres que al finalizarlo se mantenían en normopeso (7.41% vs 12.33%, p=0.01).

Si realizamos los 3 subgrupos de pacientes que se mantienen durante todo el estudio en el mismo IMC observamos que los porcentajes de osteoporosis de la última revisión han aumentado significativamente en los grupos de normopeso y sobrepeso pero no en el de obesidad.

Tabla 81. Porcentajes de osteoporosis en pacientes mantenidos en el mismo grupo de IMC.

	Normopeso		Sobrepeso		Obesidad	
	Primera revisión	Última revisión	Primera revisión	Última revisión	Primera revisión	Última revisión
Total	21.43%*	50%*	17.78%**	35.56%**	12.12%	18.18%
Premenopáusicas	0%	31.25%	17.65%	35.29%	0%	0%
Sin hipoPTH	0%	35.71%	18.75%	35.5%	0%	0%
Postmenopáusicas	50%	75%	17.86%	35.71%	16.67%	25%
Sin hipoPTH	44.44%	77.78%	20.83%	41.67%	21.05%	26.32%
Con hipoPTH	66.67%	66.67%	0%	0%	0%	20%

\* p=0.1; \*\* p=0.02

### 6.6.1. MUESTRA TOTAL

Al subdividir el total de la muestra en función de los grupos de IMC iniciales, 48 mujeres presentaban normopeso, 72 mujeres sobrepeso y 41 mujeres obesidad. Al finalizar el estudio 40 mujeres estaban en normopeso, 66 en sobrepeso y 56 eran obesas.

Las pacientes de los 3 grupos de IMC partieron de niveles comparables de DMO pero las mujeres obesas partieron de un nivel medio de TBS menor que las normo y que las sobrepeso (Tabla 82). Cuando finalizamos el seguimiento, las obesas presentaron mayores DMO en todas las localizaciones (columna, cadera y radio) y mejores valores de T score en columna y cadera que las mujeres en sobrepeso (Tabla 83).

Los valores de TBS tanto en la primera como en la última revisión fueron significativamente menores en las obesas que en pacientes con sobrepeso o normopeso.

## Estudio transversal

Seleccionamos a las pacientes por el IMC que presentaban en el momento de la revisión.

Tabla 82. Primera revisión según IMC en el total de la muestra (n=161).

	Normopeso (n=48)	Sobrepeso (n=72)	Obesidad (n=41)	P valor
TBS	1.378 ± 0.120*	1.366 ± 0.129+	1.281 ± 0.136*+	<b>0.0157</b>
DMO CL	0.896 ± 0.132	0.922 ± 0.186	0.928 ± 0.142	0.4465
DMO CF	0.713 ± 0.119	0.779 ± 0.155	0.730 ± 0.147	0.2821
DMO CT	0.806 ± 0.095	0.879 ± 0.127	0.839 ± 0.126	0.0642
DMO RUD	0.379 ± 0.044	0.475 ± 0.023	0.375 ± 0.084	0.0400
DMO 1/3distalR	0.567 ± 0.038	0.657 ± 0.020	0.602 ± 0.073	0.0654
Tscore CL	- 1.378 ± 1.203	- 1.069 ± 1.434	-1.073± 1.298	0.4166
Tscore CF	- 1.526 ± 1.048	- 0.961 ± 1.417	-1.321±1.544	0.2078
Tscore CT	- 1.150 ± 0.836	- 0.638 ± 1.060	-0.956±1.123	0.1162
Tscore RUD	- 1.102 ± 0.757	0.555 ± 0.405	-1.165±1.449	0.0420
Tscore1/3distalR	- 2.110 ± 0.642	- 0.615 ± 0.337	-1.525±1.209	0.0654

\* p=0.02, + p=0.03

Tabla 83. Última revisión según IMC en el total de la muestra (n=162).

	Normopeso (n=40)	Sobrepeso (n=66)	Obesidad (n=56)	P valor
TBS	1.331 ± 0.129*	1.292 ± 0.088+	1.232 ± 0.139 *+	0.0042
DMO CL	0.885 ± 0.153	0.874 ± 0.125**	0.960 ± 0.151**	0.0021
DMO CF	0.690 ± 0.133	0.689 ± 0.097***	0.759 ± 0.139***	0.0048
DMO CT	0.820 ± 0.163	0.846 ± 0.103++	0.943 ± 0.138++	<.0001
DMO RUD	0.394 ± 0.063	0.382 ± 0.058+++	0.428 ± 0.065+++	0.0043
DMO 1/3distalR	0.649 ± 0.084	0.608 ± 0.063	0.639 ± 0.075	0.100
Tscore CL	-1.445 ± 1.392*	-1.539 ± 1.098+	-0.746 ± 1.366*+	0.0014
Tscore CF	-1.430 ± 1.189**	-1.436 ± 0.871 ++	-0.811 ± 1.243** ++	0.0041
Tscore CT	-0.929 ± 1.234***	-0.783 ± 0.841 +++	-0.006 ± 1.123*** +++	<.0001
Tscore RUD	-0.837 ± 1.078	-1.033 ± 1.014	-0.269 ± 1.131	0.050
Tscore1/3distalR	-0.757 ± 1.369	-1.421 ± 1.044	-0.879 ± 1.260	0.060

\*, \*\*, \*\*\*, ++, +++, \*, \*\*, \*\*\*, ++, +++ p=0.01, + p=0.02

## Estudio longitudinal

Los grupos de pacientes en normo y sobrepeso perdieron DMO a nivel de cuello femoral tras el periodo de seguimiento (Tablas 84-85). Las mujeres obesas no presentaron disminución de DMO a ningún nivel sino aumento no significativo de DMO en todas las localizaciones (Tabla 86).

Los valores de TBS disminuyeron significativamente en los tres grupos de IMC.

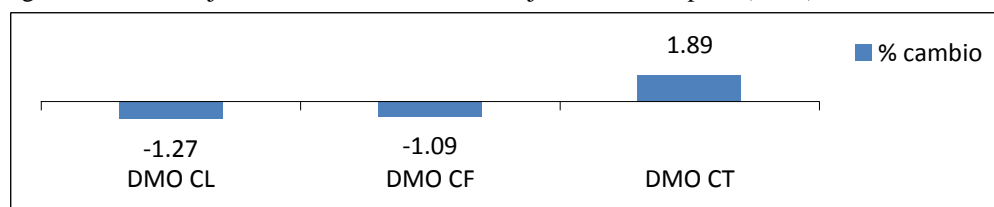
No hubo diferencias significativas entre los porcentajes de cambio entre los tres grupos de IMC.

Las pacientes que se mantuvieron en **normopeso (n=28)** a lo largo del estudio sufrieron una disminución significativa de DMO a nivel de CF y de TBS (Tabla 84).

Tabla 84. Evolución de la masa ósea en pacientes en normopeso durante todo el estudio (n=28).

	Primera revisión	Última revisión	P valor
TBS	1.403±0.124	1.344±0.121	<b>0.03</b>
DMO CL	0.898±0.134	0.885±0.147	0.44
DMO CF	0.698±0.127	0.687±0.128	<b>0.02</b>
DMO CT	0.807±0.110	0.816±0.166	0.66
Tscore CL	-1.347±1.221	-1.446±1.333	0.51
Tscore CF	-1.617±1.083	-1.457±1.147	0.32
Tscore CT	-1.045±0.959	-0.918±1.216	0.92

Figura 38. Porcentajes de cambio de DMO en mujeres en normopeso (n=28).

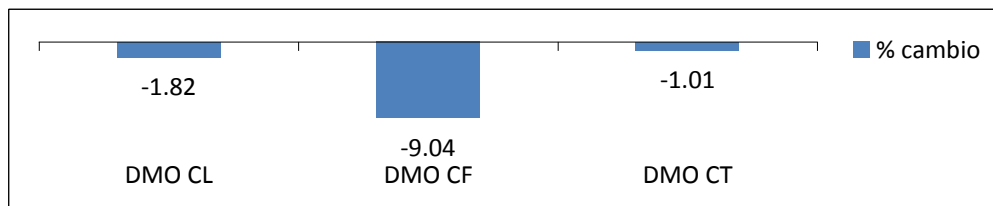


Las pacientes que presentaron **sobrepeso (n=45)** a lo largo del estudio presentaron una disminución significativa de la DMO a nivel de CF y de TBS.

Tabla 85. Estudio longitudinal en paciente en sobrepeso durante todo el estudio (n=45).

	Primera revisión	Última revisión	P valor
TBS	1.367±0.115	1.289±0.083	<b>0.00</b>
DMO CL	0.904±0.138	0.879±0.116	0.12
DMO CF	0.753±0.132	0.701±0.102	<b>0.02</b>
DMO CT	0.863±0.092	0.861±0.108	0.52
Tscore CL	-1.295±1.258	-1.496±0.982	0.21
Tscore CF	-1.166±1.107	-1.328±0.923	0.17
Tscore CT	-0.799±0.721	-0.658±0.879	0.74

Figura 39. Porcentajes de cambio de DMO en mujeres con sobrepeso (n=45).

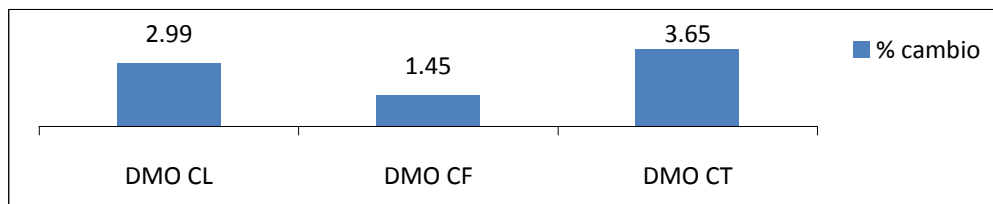


Las pacientes con **obesidad (n=33)** a lo largo del estudio presentaron una ganancia no significativa de DMO en columna y cadera y una disminución significativa de TBS.

Tabla 86. Evolución de la masa ósea en mujeres obesas (n=33).

	Primera revisión	Última revisión	P valor
TBS	1.278±0.133	1.220±0.113	0.00
DMO CL	0.932±0.130	0.960±0.135	0.08
DMO CF	0.743±0.151	0.755±0.128	0.21
DMO CT	0.870±0.096	0.944±0.134	0.18
Tscore CL	-1.036±1.186	-0.715±1.213	0.03
Tscore CF	-1.153±1.506	-0.847±1.143	0.72
Tscore CT	-0.681±0.843	-0.003±1.081	0.13

Figura 40. Porcentajes de cambio de DMO en mujeres con obesidad (n=33).



## 6.6.2. IMC Y ESTADO MENOPÁUSICO

### 6.6.2.1. Premenopáusicas

En la 1ª revisión 28 mujeres premenopáusicas estaban en normopeso, 28 en sobrepeso y 10 eran obesas. Al finalizar el estudio 21 estaban en normopeso, 25 en sobrepeso y 21 tenían obesidad. Con estas pacientes realizamos el estudio transversal inicial y final.

#### Estudio transversal

No hubo diferencias significativas en los parámetros densitométricos ni en el TBS entre los grupos de IMC cuando iniciamos el estudio. En la última revisión no identificamos diferencias significativas entre los valores de TBS de los tres grupos de IMC (normopeso, sobrepeso y obesidad) pero con respecto a la DMO las obesas tenían mayores valores de DMO y Tscore en CL y CT que las que tenían normo y sobrepeso. La DMO y el Tscore en CF y RUD al final del seguimiento fueron significativamente mayores en obesas que en pacientes con sobrepeso.

Tabla 87. Primera revisión según IMC en premenopáusicas.

	Normopeso (n=28)	Sobrepeso (n=28)	Obesidad (n=10)	P valor
TBS	1.429±0.112	1.389±0.167	1.326±0.113	0.2485
DMO CL	0.967±0.107	1.025±0.151	1.041±0.098	0.1137
DMO CF	0.787±0.112	0.839±0.154	0.784	0.3975
DMO CT	0.869±0.078	0.918±0.134	0.872	0.4828
DMO RUD	0.417±0.003	0.477±0.028	0.435	0.1173
DMO 1/3distalR	0.585±0.057	0.664±0.019	0.654	0.1717
Tscore CL	-0.729±0.978	-0.239±1.359	-0.043±0.890	0.1170
Tscore CF	-0.926±1.081	-0.429±1.440	-1.110	0.1931
Tscore CT	-0.804±0.685	-0.289±1.097	-0.860	0.2445
Tscore RUD	-0.450±0.057	0.600±0.484	-0.140	0.1173
Tscore1/3distalR	-1.820±0.947	-0.507±0.317	-0.670	0.1717

Tabla 88. Última revisión según IMC en premenopáusicas (n=67).

	Normopeso (n=21)	Sobrepeso (n=25)	Obesidad (n=21)	P valor
TBS	1.384±0.133	1.314±0.092	1.294±0.133	0.1216
DMO CL	0.919±0.154*	0.897±0.101*	1.049±0.157* *	0.0029
DMO CF	0.728±0.131	0.702±0.104***	0.825±0.139***	0.0125
DMO CT	0.869±0.158**	0.853±0.098**	1.014±0.133** **	0.0006
DMO RUD	0.421±0.043	0.385±0.046***	0.459±0.064***	0.0013
DMO 1/3distalR	0.687±0.068	0.631±0.053	0.672±0.069	0.0139
Tscore CL	-1.138±1.388+	-1.356±0.926+	-0.029±1.413++	0.0035
Tscore CF	-1.100±1.168	-1.324±0.933+++	-0.245±1.229+++	0.0124
Tscore CT	-0.595±1.300++	-0.724±0.795++	0.540±1.079++ ++	0.0010
Tscore RUD	-0.361±0.727	-0.988±0.793+++	0.274±1.097+++	0.0012
Tscore1/3distalR	-0.134±1.087	-1.041±0.889	-0.310±1.135	0.0128

\*, \*\*, +, ++, \*, \*\*, \*\*\*, +, ++, +++ p<0.01; \*\*\*, +++ p=0.01

## Estudio longitudinal

Se realizó tomando a las pacientes que no cambiaron de grupo de IMC a lo largo del seguimiento. Todos los grupos de IMC presentaron una disminución de TBS pero sin alcanzar la significación estadística. En cuanto a la densidad mineral ósea encontramos una disminución significativa de DMO en CL y CF en el subgrupo con sobrepeso.

No hubo diferencias significativas entre los porcentajes de cambio de las DMO de los distintos grupos de IMC.

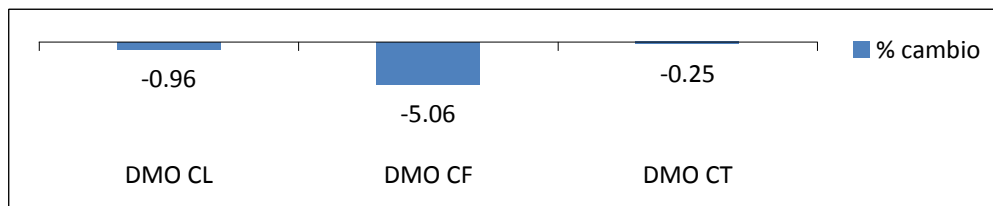
Las pacientes premenopáusicas que se mantuvieron en **normopeso (n=16)** perdieron TBS y densidad mineral ósea en columna y cadera pero sin significación estadística.

Tabla 89. Evolución en premenopáusicas con normopeso (n=16).

	Primera revisión	Última revisión	P valor
TBS	1.467±0.088	1.396±0.117	0.0747
DMO CL	0.971±0.111	0.933±0.163	0.1456
DMO CF	0.779±0.105	0.736±0.134	0.0679
DMO CT	0.879±0.094	0.879±0.164	0.8467
Tscore CL	-0.689±1.010	-1.006±1.467	0.1621
Tscore CF	-1.010±1.028	-1.025±1.194	0.4576
Tscore CT	-0.723±0.836	-0.512±1.345	0.2847



Figura 41. Porcentajes de cambio de DMO en mujeres premenopáusicas con normopeso (n=16).

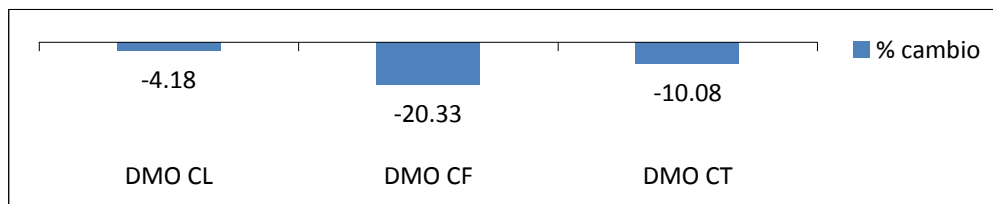


Las pacientes premenopáusicas con **sobrepeso (n=17)** a lo largo del estudio presentaron una pérdida de DMO significativa en CL y CF y no significativa de TBS.

Tabla 90. Evolución en premenopáusicas con sobrepeso (n=17).

	Primera revisión	Última revisión	P valor
TBS	1.369±0.162	1.298±0.082	0.0679
DMO CL	0.978±0.148	0.896±0.098	0.0050
DMO CF	0.819±0.144	0.706±0.117	0.0148
DMO CT	0.907±0.102	0.852±0.113	0.0824
Tscore CL	-0.622±1.345	-1.371±0.887	0.0048
Tscore CF	-0.628±1.295	-1.282±1.052	0.0619
Tscore CT	-0.466±0.801	-0.729±0.919	0.2677

Figura 42. Porcentajes de cambio de DMO en mujeres premenopáusicas con sobrepeso (n=17).



Las pacientes premenopáusicas con **obesidad (n=9)** a lo largo del estudio no perdieron masa ósea en columna pero sí disminuyeron el nivel de TBS aunque sin alcanzar significación estadística. El porcentaje de cambio en columna fue del 0.35±12.24%.

Tabla 91. Evolución en premenopáusicas obesas.

	Primera revisión	Última revisión	P valor
TBS	1.326±0.113	1.237±0.075	0.0718
DMO CL	1.044±0.103	1.045±0.119	0.3639
Tscore CL	-0.014±0.939	-0.122±1.080	0.6601

### 6.6.2.2. Postmenopáusicas

Al comienzo del estudio 20 de las mujeres postmenopáusicas estaban en normopeso, 44 en sobrepeso y 31 eran obesas. En la última revisión 19 presentaban normopeso, 41 tenían sobrepeso y 35 eran obesas. Con estas pacientes realizamos el estudio transversal.

#### Estudio transversal

Las pacientes postmenopáusicas obesas partieron de valores mayores de DMO y T scores en CL que las postmenopáusicas en normopeso. También se observaron mayores valores de T en CL en las pacientes con sobrepeso frente a las normopeso. No hubo diferencias significativas entre los valores de TBS de los diferentes grupos de IMC.

En la última revisión las pacientes obesas presentaron mayores niveles que las normopeso y que las mujeres con sobrepeso en DMO y T score de CT. Las obesas presentaron mayor masa ósea en columna lumbar (DMO y T scores) que las mujeres en normopeso. Los valores de TBS fueron significativamente inferiores en obesas que en pacientes con sobrepeso.

Tabla 92. Primera revisión según IMC en postmenopáusicas (n=95).

	Normopeso (n=20)	Sobrepeso (n=44)	Obesidad (n=31)	P valor
TBS	1.312±0.097	1.349±0.092	1.269±0.141	0.0842
DMO CL	0.796±0.095*	0.856±0.176	0.892±0.136*	0.0208
DMO CF	0.649±0.087	0.680±0.098	0.722±0.157	0.5352
DMO CT	0.752±0.073	0.814±0.085	0.835±0.134	0.0490
DMO RUD	0.341±0.006	0.468	0.316	0.2592
DMO 1/3distalR	0.550±0.003	0.638	0.551	0.4066
Tscore CL	-2.287±0.853**, *	-1.596±1.226*	-1.405±1.242**	0.0154
Tscore CF	-2.034±0.723	-1.832±0.868	-1.351±1.665	0.5347
Tscore CT	-1.443±0.865	-1.210±0.721	-0.967±1.200	0.2803
Tscore RUD	-1.755±0.120	0.420	-2.190	0.2592
Tscore1/3distalR	-2.400±0.042	-0.940	-2.380	0.4066

Tabla 93. Última revisión según IMC en postmenopáusicas (n=95).

	Normopeso (n=19)	Sobrepeso (n=41)	Obesidad (n=35)	P valor
TBS	1.266±0.090	1.279±0.084*	1.192±0.131*	0.0131
DMO CL	0.847±0.147**	0.861±0.137	0.909±0.123**	0.0376
DMO CF	0.648±0.125	0.682±0.092	0.724±0.126	0.0341
DMO CT	0.766±0.155*	0.841±0.107+	0.904±0.127*,+	0.0006
DMO RUD	0.353±0.066	0.380±0.064	0.403±0.056	0.0513
DMO 1/3distalR	0.593±0.074	0.596±0.065	0.613±0.071	0.4539
Tscore CL	-1.784±1.352+	-1.651±1.188	-1.177±1.155+	0.0272
Tscore CF	-1.795±1.131	-1.508±0.832	-1.134±1.146	0.0370
Tscore CT	-1.279±1.078**	-0.820±0.877+	-0.317±1.039***,+	0.0009
Tscore RUD	-1.550±1.149	-1.058±1.129	-0.700±0.978	0.0615
Tscore1/3distalR	-1.692±1.236	-1.629±1.077	-1,354±1.177	0.4708

\*, \*\*, +, ++ p < 0.01; \*, \*\*, + p = 0.01

## Estudio longitudinal

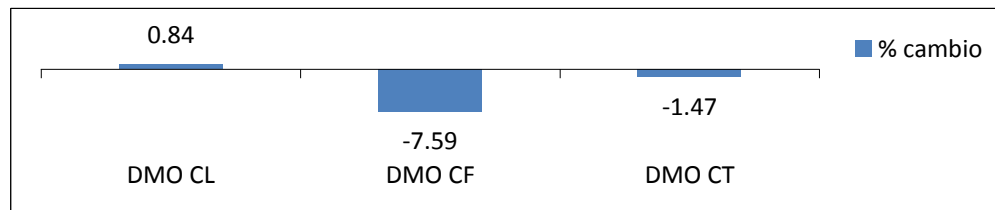
Seleccionamos las pacientes que no cambiaron de grupo de IMC durante el seguimiento. Todos los grupos de IMC disminuyeron con el tiempo sus valores de TBS alcanzando significación en el grupo de postmenopáusicas con sobrepeso. No hubo diferencias significativas entre los porcentajes de cambio de la DMO entre los subgrupos de IMC en postmenopáusicas.

Las pacientes postmenopáusicas que se mantuvieron en **normopeso (n=12)** a lo largo del estudio presentaron una disminución de densidad mineral ósea en cadera y del TBS no significativos.

Tabla 94. Evolución en postmenopáusicas en normopeso (n=12).

	Primera revisión	Última revisión	P valor
TBS	1.316±0.115	1.269±0.087	0.292
DMO CL	0.801±0.099	0.822±0.097	0.289
DMO CF	0.628±0.103	0.622±0.089	0.197
DMO CT	0.744±0.084	0.732±0.134	0.579
Tscore CL	-2.226±0.890	-2.033±0.876	0.269
Tscore CF	-2.147±0.868	-2.033±0.806	0.551
Tscore CT	-1.326±1.022	-1.458±0.779	0.624

Figura 43. Porcentajes de cambio de DMO en mujeres postmenopáusicas en normopeso (n=12).

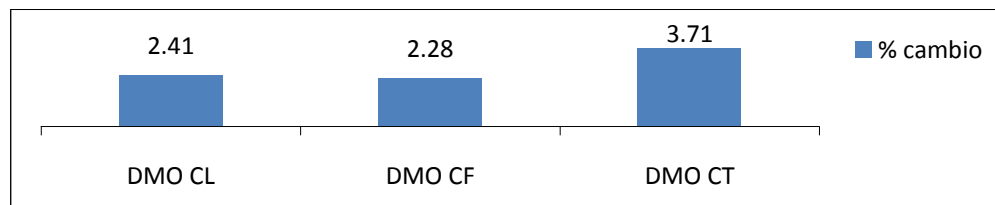


Las pacientes postmenopáusicas que se mantuvieron en **sobrepeso (n=28)** a lo largo del estudio presentaron una ganancia de densidad ósea no significativa en columna y cadera. Sólo alcanzaron significación estadística el incremento de Tscore en CT y la disminución del TBS.

Tabla 95. Evolución en postmenopáusicas con sobrepeso (n=28).

	Primera revisión	Última revisión	P valor
TBS	1.365±0.073	1.283±0.085	0.000
DMO CL	0.859±0.112	0.868±0.126	0.669
DMO CF	0.686±0.079	0.698±0.094	0.679
DMO CT	0.819±0.056	0.866±0.106	0.262
Tscore CL	-1.703±1.023	-1.571±1.044	0.489
Tscore CF	-1.704±0.525	-1.358±0.848	0.797
Tscore CT	-1.133±0.461	-0.611±0.868	0.005

Figura 44. Porcentajes de cambio de DMO en mujeres postmenopáusicas con sobrepeso (n=28).

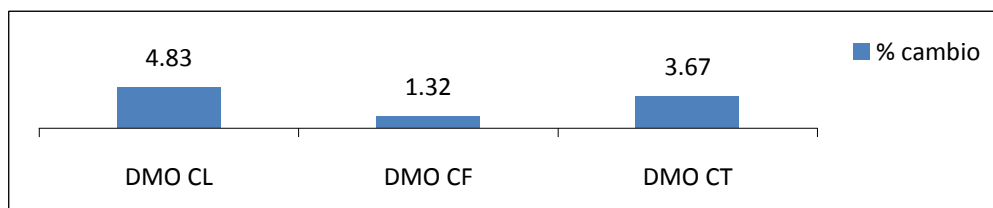


Las pacientes postmenopáusicas con **obesidad (n=24)** a lo largo del estudio presentaron una mejoría significativa de DMO y T score en CL.

Tabla 96. Evolución en postmenopáusicas obesas (n=24).

	Primera revisión	Última revisión	P valor
TBS	1.263±0.138	1.215±0.123	0.0537
DMO CL	0.891±0.115	0.932±0.129	0.0110
DMO CF	0.736±0.167	0.737±0.132	0.4339
DMO CT	0.870±0.105	0.922±0.135	0.2453
Tscore CL	-1.419±1.044	-0.937±1.205	0.0093
Tscore CF	-1.162±1.684	-1.004±1.197	0.6554
Tscore CT	-0.652±0.919	-0.171±1.102	0.2224

Figura 45. Porcentajes de cambio de DMO en mujeres postmenopáusicas obesas (n=24).



### 6.6.3. IMC, ESTADO MENOPÁUSICO Y SITUACIÓN DE HIPOPARATIROIDISMO

En la primera revisión, todos los grupos estudiados (premenopáusicas sin/hipoPTH, postmenopáusicas sin/con hipoPTH) presentaban valores medios de densidad mineral ósea y TBS comparables a excepción de las postmenopáusicas con hipoPTH obesas que partían de un nivel de TBS significativamente superior a las normopeso ( $1.372 \pm 0.047$  vs  $1.229 \pm 0.057$ ,  $p=0.04$ ).

En la última revisión realizada fue comparable la masa ósea (DMO y TBS) de los tres grupos de IMC en postmenopáusicas con hipoPTH habiendo diferencias en el resto de subgrupos que detallaremos a continuación.

No pudimos realizar el estudio en las premenopáusicas con hipoPTH por la pequeña muestra con la que contamos.

#### 6.6.3.1. Premenopáusicas sin hipoparatiroidismo

##### Estudio transversal

Tabla 97. Última revisión en premenopáusicas sin hipoparatiroidismo (n=59).

	Normopeso (n=19)	Sobrepeso (n=22)	Obesidad (n=18)	P valor
TBS	$1.386 \pm 0.138^*$	$1.317 \pm 0.096$	$1.264 \pm 0.110^*$	0.0397
DMO CL	$0.906 \pm 0.154$	$0.885 \pm 0.088^{**}$	$1.018 \pm 0.129^{**}$	0.0062
DMO CF	$0.719 \pm 0.132$	$0.692 \pm 0.102^*$	$0.787 \pm 0.097^*$	0.0358
DMO CT	$0.854 \pm 0.158^+$	$0.842 \pm 0.094^{**}$	$0.983 \pm 0.114^{**,+}$	0.0029
DMO RUD	$0.415 \pm 0.042$	$0.388 \pm 0.047^+$	$0.449 \pm 0.059^+$	0.0068
DMO 1/3distalR	$0.686 \pm 0.072^{++}$	$0.630 \pm 0.057^{++}$	$0.663 \pm 0.069$	0.0445

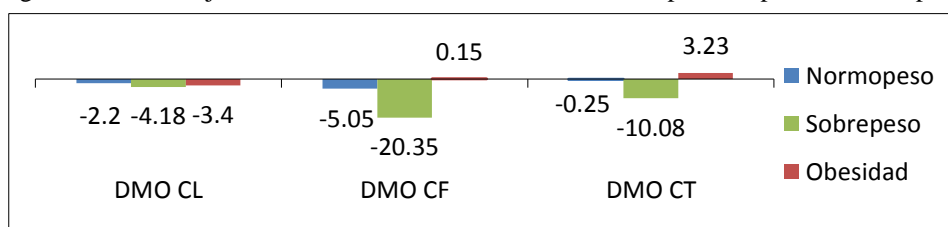
\*  $p=0.03$ ; +, \*\*, \*\*  $p < 0.01$ ; ++  $p=0.04$

Las obesas obtuvieron un valor de TBS significativamente menor que las normopeso.

Las obesas obtuvieron valores significativamente mayores que las mujeres con sobrepeso de DMO en columna, cadera (tanto cadera total como cuello femoral) y en radio ultradistal. Además, las mujeres con obesas presentaron valores significativamente mayores que las mujeres en normopeso en la DMO en cadera total. Las mujeres con sobrepeso obtuvieron valores de DMO en tercio distal de radio significativamente menores que las mujeres en normopeso.

## Estudio longitudinal

Figura 46. Porcentajes de cambio de densidad mineral ósea en premenopáusicas sin hipoPTH.



Las pacientes premenopáusicas sin hipoPTH que se mantuvieron en **normopeso** (**n=14**) a lo largo del estudio presentaron una disminución de TBS y densidad mineral ósea en columna y cadera pero sin alcanzar significación estadística.

Las pacientes premenopáusicas sin hipoPTH que presentaron **sobrepeso** (**n=16**) a lo largo del estudio presentaron una disminución significativa de DMO en CL, CF y CT pero no significativa de TBS.

Tabla 98. Evolución en premenopáusicas sin hipoPTH con sobrepeso (n=16).

	Primera revisión	Última revisión	P valor
TBS	1.363±0.166	1.296±0.085	0.1063
DMO CL	0.966±0.144	0.885±0.089	0.0080
DMO CF	0.806±0.148	0.696±0.113	0.0205
DMO CT	0.896±0.104	0.839±0.104	0.0302

Las pacientes premenopáusicas sin hipoPTH con **obesidad** (**n=8**) a lo largo del estudio presentaron una ganancia de densidad mineral ósea en cadera pero no significativa (1.043±0.110 vs 1.054±0.126, p=0.537).

### 6.6.3.2. Postmenopáusicas sin hipoparatiroidismo

#### Estudio transversal

Tabla 99. Última revisión postmenopáusicas sin hipoparatiroidismo.

	Normopeso (n=15)	Sobrepeso (n=35)	Obesidad (n=30)	P valor
TBS	1.263±0.094	1.273±0.086**	1.179±0.132**	0.0180
DMO CL	0.809±0.071	0.840±0.122	0.899±0.124	0.0228
DMO CF	0.633±0.099	0.667±0.087	0.711±0.126	0.0538
DMO CT	0.738±0.127*	0.831±0.110+	0.891±0.122*+	0.0004
DMO RUD	0.342±0.044	0.366±0.058	0.399±0.063	0.0672
DMO 1/3distalR	0.568±0.048	0.584±0.063	0.606±0.076	0.2976

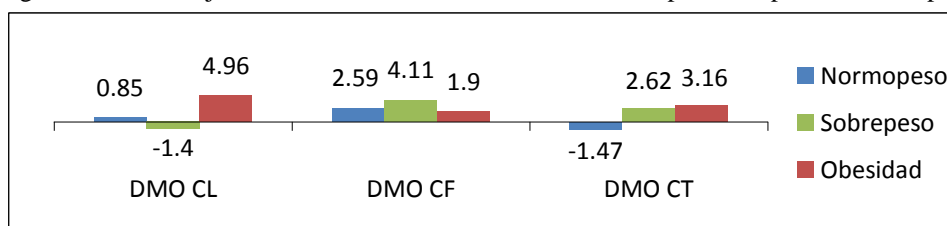
\*,+ p <0.01; \*\* p=0.01

Cuando se sometieron a la última revisión, las mujeres postmenopáusicas sin hipoparatiroidismo con obesidad presentaban niveles significativamente mayores de densidad mineral ósea en columna y cadera total que las mujeres con normopeso. Las obesas también obtuvieron valores significativamente más altos de DMO en cadera total que las mujeres con sobrepeso.

Además, el valor de TBS fue significativamente menor en las mujeres obesas frente al de las mujeres en sobrepeso.

#### Estudio longitudinal

Figura 47. Porcentajes de cambio de densidad mineral ósea en postmenopáusicas sin hipoPTH.



Encontramos una disminución significativa de TBS en los grupos de normo (1.37±0.109 vs 1.263±0.093, p=0.01) y sobrepeso (1.362±0.073 vs 1.273±0.085, p <0.01).

Las mujeres postmenopáusicas sin hipoPTH que se mantuvieron en **normopeso** (n=9) durante el periodo del estudio presentaron una disminución no significativa de la DMO en cadera total (0.754±0.091 vs 0.719±0.141, p=0.42). Además, observamos una

ganancia no significativa de la DMO en columna ( $0.796\pm0.075$  vs  $0.805\pm0.073$ , p 0.7), cuello femoral ( $0.626\pm0.134$  vs  $0.627\pm0.097$ , p=0.35) y disminución en cadera total ( $0.754\pm0.091$  vs  $0.719\pm0.141$ , p=0.42).

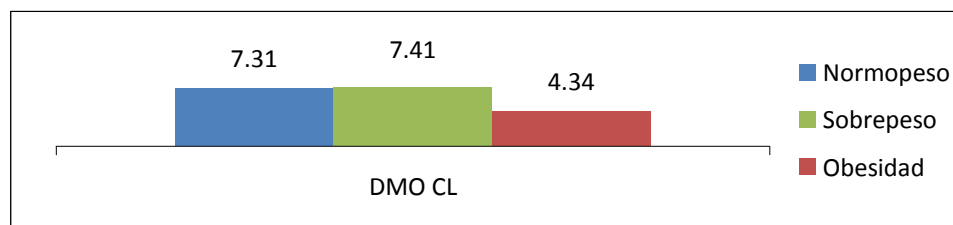
Las mujeres postmenopáusicas sin hipoPTH que se mantuvieron en **sobrepeso** (n=24) presentaron una ganancia no significativa de DMO en cuello femoral ( $0.674\pm0.075$  vs  $0.678\pm0.085$ , p=0.33) y cadera total ( $0.824\pm0.058$  vs  $0.855\pm0.109$ , p=0.46).

Las mujeres postmenopáusicas sin hipoPTH que se mantuvieron en **obesidad** (n=19) durante el periodo del estudio presentaron una mejoría significativa de los valores de DMO en columna ( $0.880\pm0.116$  vs  $0.922\pm0.134$ , p=0.03) y T score en columna ( $-1.513\pm1.052$  vs  $-0.995\pm1.269$ , p=0.02). La mejoría de densidad ósea en cadera y la disminución del TBS no alcanzaron la significación estadística.

### 6.6.5.3. Postmenopáusicas con hipoPTH

#### Estudio longitudinal

Figura 48. Porcentajes de cambio de densidad mineral ósea en postmenopáusicas con hipoPTH.



No encontramos ningún cambio significativo ni en TBS ni en la densidad mineral ósea pero debemos tener en cuenta que el número de pacientes en este grupo fue pequeño.

Las mujeres postmenopáusicas con hipoPTH que se mantuvieron en **normopeso** (n=3) presentaron un aumento de TBS y de densidad mineral ósea en columna y cadera total no significativos.



Las mujeres postmenopáusicas con hipoPTH que se mantuvieron en **sobrepeso** (n=4) durante el periodo del estudio presentaron una disminución del TBS y aumento de la densidad mineral de columna no significativos.

Las mujeres postmenopáusicas con hipoPTH que se mantuvieron en **obesidad** (n=5) durante el periodo del estudio presentaron una disminución del TBS y aumento de la densidad mineral de columna no significativos.

## 6.7. MARCADORES DE REMODELADO ÓSEO Y PERFIL FOSFOCÁLCICO

### 6.7.1. PRIMERA REVISIÓN

No encontramos diferencias significativas para ninguna de estas variables analíticas entre pre y postmenopáusicas por lo que los resultados de ambos grupos eran comparables en el momento de ser incluidos en el estudio.

Tabla 100. Remodelado óseo y perfil fosfocálcico en primera revisión.

Variables	Muestra total (n=170)	Premenopáusicas (n=69)	Postmenopáusicas (n=101)	p valor
Ca plasma (mg/dl)	9.14±0.63	9.16±0.61	9.13±0.65	0.8464
Ca Orina (mg/24h)	167.56±103.33	168.69±108.5	166.68±99.8	0.9984
Fósforo plasma (mg/dl)	3.63±0.63	3.52±0.67	3.71±0.59	0.0510
PTH (pg/ml)	31.62±15.84	29.34±12.44	33.18±17.70	0.1348
25OHD (ng/ml)	27.25±11.72	26.33±10.28	27.75±12.46	0.6511
FAO (U/L)	10.97±5.55	10.41±6.55	11.29±4.91	0.0778
OC (ng/ml)	7.77±5.62	6.56±3.44	8.64±6.66	0.0667

Las mujeres con hipoparatiroidismo tanto pre como postmenopáusicas presentaron menores niveles de calcemia y PTH que aquellas sin hipoparatiroidismo.

Las postmenopáusicas con hipoparatiroidismo tuvieron niveles inferiores de FAO y osteocalcina que el subgrupo sin hipoparatiroidismo.

Tabla 101. Remodelado óseo y perfil fosfocálcico en premenopáusicas en primera revisión.

Variables	Premenopáusicas (n=69)		
	Sin HipoPTH (n=61)	Con HipoPTH (n=8)	p valor
Ca plasma (mg/dl)	9.25±0.55	8.24±0.37	0.0002
Ca Orina (mg/24h)	165.04±100.16	203.33±178.96	0.8698
Fósforo plasma (mg/dl)	3.44±0.59	4.28±0.98	0.0249
PTH (pg/ml)	30.37±12.15	14.10±3.35	0.0034
25OHD (ng/ml)	26.9±10	19.33±13.33	0.1904
FAO (U/L)	10.61±6.66	6.7±1.07	0.3727
OC (ng/ml)	6.79±3.53	4.37±0.88	0.1011

Tabla 102. Remodelado óseo y perfil fosfocálcico en postmenopáusicas en primera revisión.

Variables	Postmenopáusicas (n=101)		
	Sin HipoPTH (n=84)	Con HipoPTH (n=17)	p valor
Ca plasma (mg/dl)	9.26±0.56	8.56±0.76	0.0006
Ca Orina (mg/24h)	164.4±103.79	177.63±80.3	0.4168
Fósforo plasma (mg/dl)	3.6±0.51	4.25±0.66	0.0011
PTH (pg/ml)	36.43±16.09	9.25±8.06	0.0000
25OHD (ng/ml)	27.11±12.39	31.92±12.75	0.3417
FAO (U/L)	12.05±4.83	7.34±3.24	0.0022
OC (ng/ml)	9.16±6.77	5.36±4.95	0.0025

## 6.7.2. ÚLTIMA REVISIÓN

No encontramos diferencias significativas para ninguna de estas variables analíticas entre pre y postmenopáusicas por lo que los resultados de ambos grupos eran comparables en el momento de finalizar el estudio.

Tabla 103. Remodelado óseo y perfil fosfocálcico en última revisión.

Variables	Muestra total (n=170)	Premenopáusicas	Postmenopáusicas	p valor
Ca plasma (mg/dl)	8.96±0.60	8.93±0.72	8.99±0.51	0.8280
Ca Orina (mg/24h)	162.17±131.83	161.98±97.69	162.32±154.00	0.6306
Fósforo plasma (mg/dl)	3.53±0.86	3.52±1.12	3.53±0.64	0.5581
PTH (pg/ml)	46.24±23.86	45.05±20.02	47.05±26.26	0.8201
25OHD (ng/ml)	24.04±12.13	24.44±15.83	23.76±8.85	0.7485
FAO (U/L)	25.58±11.89	25.23±12.85	25.83±11.25	0.4247
OC (ng/ml)	19.88±6.80	19.74±6.81	19.99±6.84	0.6653
Betacrosslaps (ng/ml)	0.33±0.18	0.33±0.18	0.33±0.19	0.9494

Al final del periodo de seguimiento las mujeres premenopáusicas con hipoPTH obtuvieron valores medios significativamente menores de calcemia y PTH que las premenopáusicas sin hipoPTH sin presentar diferencias en el resto de marcadores (Tabla 104).

Tabla 104. Remodelado óseo y perfil fosfocálcico en premenopáusicas en última revisión.

Variables	Premenopáusicas (n=69)		
	Sin HipoPTH (n=61)	Con HipoPTH (n=8)	p valor
Ca plasma (mg/dl)	9.08±0.42	7.85±1.41	0.0035
Ca Orina (mg/24h)	165.96±100.42	128.18±67.17	0.3426
Fósforo plasma (mg/dl)	3.33±1.04	4.66±0.95	0.0025
PTH (pg/ml)	48.61±17.79	13.61±6.36	0.0001
25OHD (ng/ml)	25.14±16.65	19.58±6.8	0.2194
FAO (U/L)	25.51±13.08	22.66±11.40	0.6234
OC (ng/ml)	20.08±6.73	17.34±7.55	0.2225
Betacrosslaps (ng/ml)	0.33±0.24	0.33±0.19	0.8946

Las mujeres postmenopáusicas con hipoPTH acabaron el seguimiento con valores significativamente menores de calcemia, PTH, osteocalcina y betacrosslaps que las postmenopáusicas que no tenían hipoPTH.

Tabla 105. Remodelado óseo y perfil fosfocálcico en postmenopáusicas en última revisión.

Variables	Postmenopáusicas (n=101)		
	Sin HipoPTH (n=84)	Con HipoPTH (n=17)	p valor
Ca plasma (mg/dl)	9.11±0.40	8.39±0.57	0.0001
Ca Orina (mg/24h)	152.16±166.00	198.48±95.80	0.0234
Fósforo plasma (mg/dl)	3.36±0.50	4.25±0.66	0.0001
PTH (pg/ml)	53.22±23.43	12.42±7.64	0.0001
25OHD (ng/ml)	22.91±8.39	27.90±10.08	0.0709
FAO (U/L)	26.16±11.06	23.78±12.77	0.2647
OC (ng/ml)	21.00±7.10	15.45±2.58	0.0029
Betacrosslaps (ng/ml)	0.35±0.19	0.23±0.08	0.0340

Tabla 106. Remodelado óseo en el total de la muestra según hipoparatiroidismo en última revisión.

	Sin hipoPTH (n=38)	Con hipoPTH (n=7)	p valor
PTH (pg/ml)	51.28±21.28	12.80±7.11	<0.001
25 OH vitamina D (ng/dl)	23.84±12.51	25.12±9.81	0.41
Osteocalcina (ng/dl)	20.59±6.91	16.08±4.68	<0.001
FAO (U/L)	25.88±11.90	23.40±11.92	0.27
Betacrosslaps (ng/ml)	0.34±0.18	0.26±0.15	0.08

Las mujeres con hipoparatiroidismo presentaron al finalizar el estudio, niveles de PTH y osteocalcina inferiores a las mujeres sin hipoparatiroidismo.

Tabla 107. Remodelado óseo en el total de la muestra según supresión de TSH en última revisión.

	Supresión fuerte (TSH <0.1) (n=26)	Supresión moderada (TSH 0.1-0.5) (n=14)	Supresión (TSH <0.5) (n=40)	No supresión (TSH ≥ 0.5) (n=14)
PTH (pg/ml)	45.03±19.62	37.36±12.73	42.48±17.83	42.80±39.22
25 OH vitamina D (ng/dl)	22.36±6.34	24.88±5.70	23.15±6.20	25.13±6.98
Osteocalcina (ng/dl)	19.83±5.93	19.48±7.29	19.70±6.35	15.33±4.06
FAO (U/L)	27.91±14.17	23.62±12.75	26.61±13.71	22.78±5.71
Betacrosslaps (ng/ml)	0.38±0.17	0.31±0.18	0.36±0.18*	0.21±0.10*

\* p=0.03

No encontramos diferencias significativas en los marcadores de remodelado óseo entre las pacientes con supresión fuerte, moderada y no supresión. Las suprimidas finalizaron el estudio con valores significativamente mayores de betacrosslaps que las no suprimidas.

Tabla 108. Remodelado óseo según resultados densitométricos de la última revisión.

	Osteoporosis (n=57)	Osteopenia (n=78)	Normalidad (n=24)
PTH (pg/ml)	53.41±24.58 +	43.32±20.70	38.34±27.39 +
25 OH vitamina D (ng/dl)	25.55±17.31	23.03±7.38	23.98±9.17
Osteocalcina (ng/dl)	21.39±7.64 **	20.08±5.89 *	15.51±5.30 *,**
FAO (U/L)	25.38±12.17	25.89±12.10	24.37±10.82
Betacrosslaps (ng/ml)	0.34±0.19 **	0.35±0.17 *	0.22±0.12 *,**

\*, \*\*, \*\*\* p=0.01; + p=0.04.

Las pacientes con osteoporosis y con osteopenia obtuvieron en la última revisión valores medios de osteocalcina y betacrosslaps superiores al grupo con resultado densitométrico normal. La PTH en el grupo con osteoporosis fue superior a la del grupo con normalidad densitométrica.

Además de determinar los valores medios de los marcadores estudiamos el número de pacientes que presentaron marcadores de remodela óseo en rango o fuera de él.

Consideramos los siguientes rangos de normalidad:

- PTH 15-51 pg/ml.
- Fosfatasa alcalina ósea 15-40 u/L.
- 25 OH vitamina D insuficiente < 20 ng/ml, suficiente > 20 ng/ml.
- Osteocalcina 8-48 ng/ml.
- Betacrosslaps 0.01-0.85 ng/ml.

Todas las pacientes presentaron los niveles de osteocalcina y betacrosslaps dentro del rango de normalidad.

Figura 49. Marcadores de remodelado óseo en el total de la muestra.

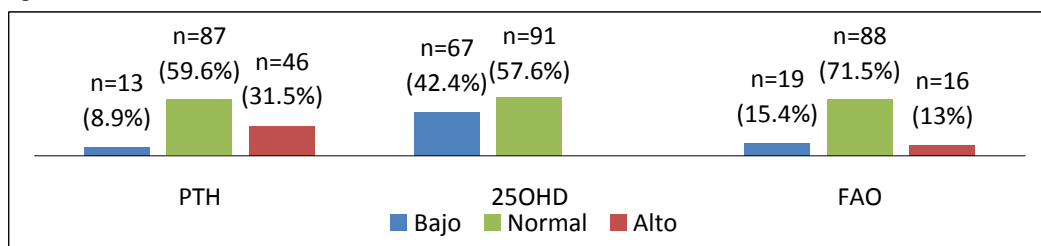


Figura 50. Marcadores de remodelado óseo en la muestra total sin hipoPTH.

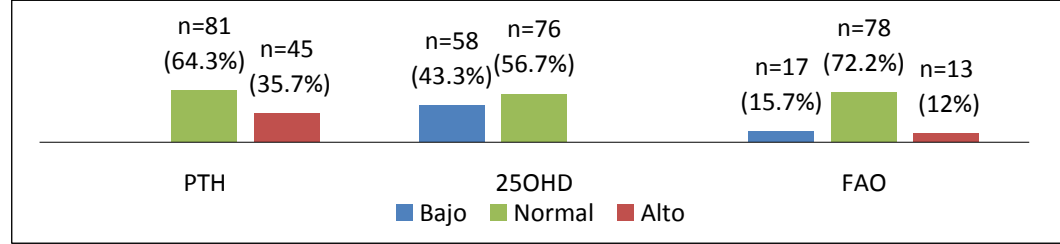


Figura 51. Marcadores de remodelado óseo en la muestra total con hipoPTH.

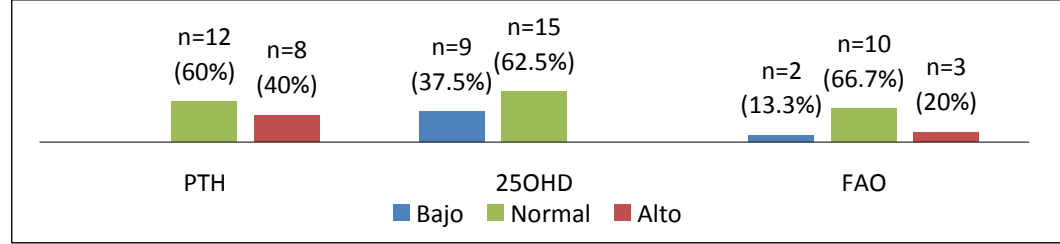


Figura 52. Marcadores de remodelado óseo en premenopáusicas.

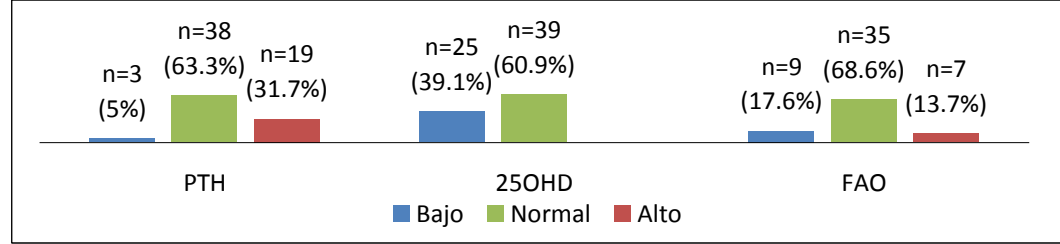


Figura 53. Marcadores de remodelado óseo en premenopáusicas sin hipoPTH.

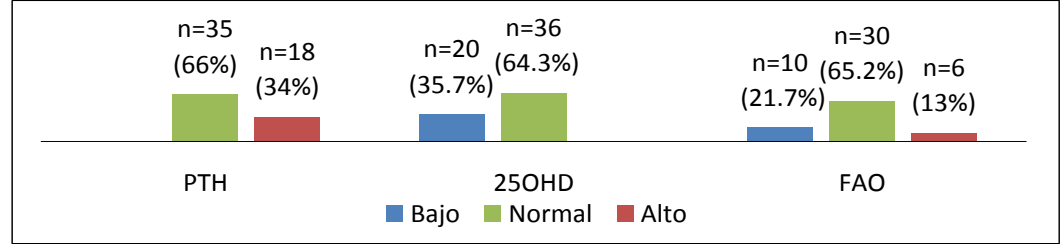


Figura 54. Marcadores de remodelado óseo en premenopáusicas con hipoPTH.

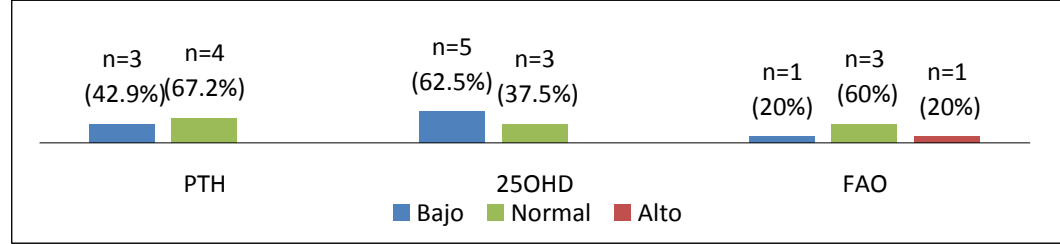


Figura 55. Marcadores de remodelado óseo en postmenopáusicas.

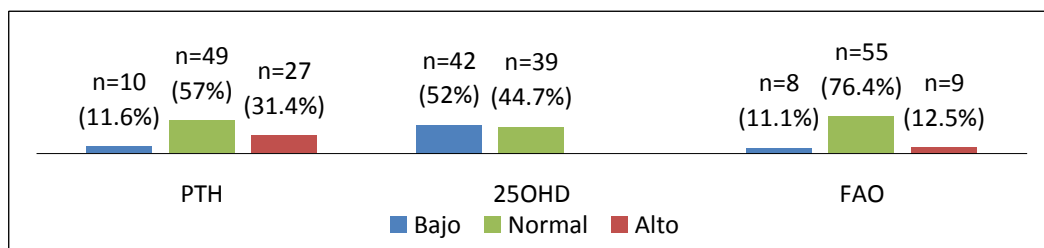


Figura 56. Marcadores de remodelado óseo en postmenopáusicas sin hipoPTH.

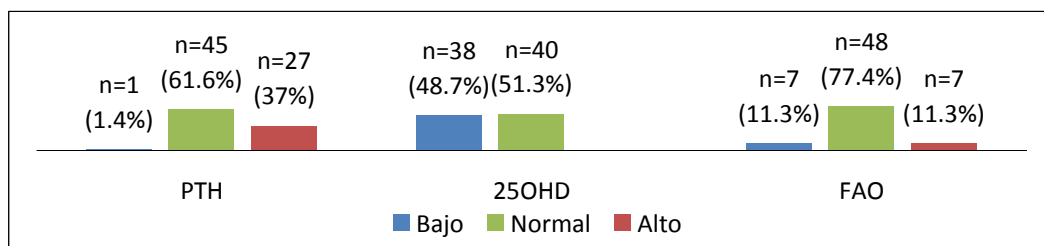


Figura 57. Marcadores de remodelado óseo en postmenopáusicas con hipoPTH.

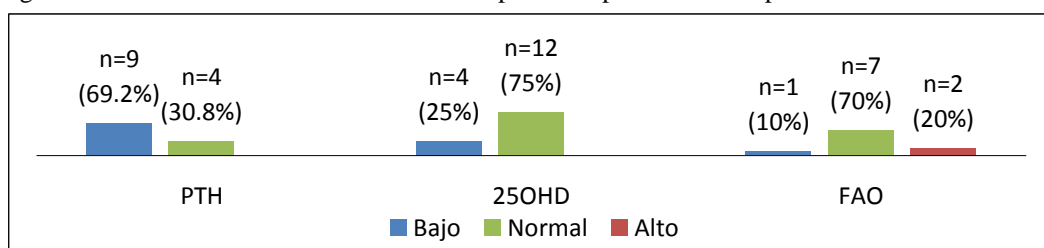


Figura 58. Marcadores de remodelado óseo en mujeres con supresión fuerte.

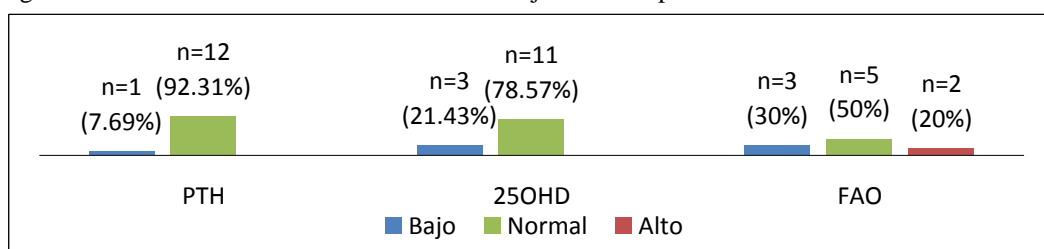


Figura 59. Marcadores de remodelado óseo en mujeres con supresión moderada.

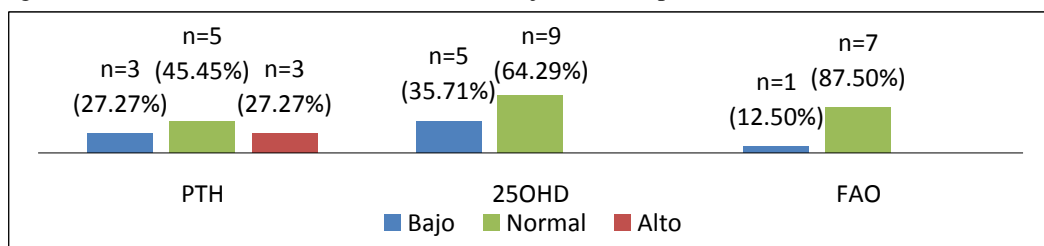
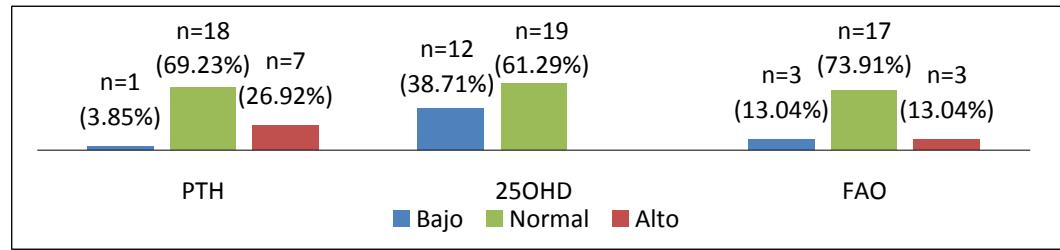


Figura 60. Marcadores de remodelado óseo en mujeres no suprimidas.





## 6.8. CORRELACIONES

### 6.8.1. CORRELACIONES DE LAS VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS

Tanto la edad, el peso como el IMC correlacionaron con la masa ósea.

#### Edad

El factor edad en la **muestra total** (n=170) correlacionó negativamente con el TBS y los valores densitométricos DMO y T score en tercio distal de radio. Lo mismo sucedía en el grupo de premenopáusicas pero en las postmenopáusicas no se identificó correlación con el TBS.

Tabla 109. Correlaciones de la edad en la muestra total (n=170).

	r valor	p valor
TBS	-0.434	0.000
DMO 1/3 Distal radio	-0.572	0.000
Tscore 1/3 distal radio	-0.577	0.000

#### Peso e Índice de masa corporal

El **peso** y el **IMC** fueron dos factores que tanto en nuestra muestra global como en los subgrupos de premenopáusicas y postmenopáusicas correlacionaron positivamente con la densidad mineral ósea pero negativamente con el TBS.

Encontramos una correlación del peso y el IMC en la muestra total positiva con la masa ósea en columna, cadera y radio pero negativa con TBS ( $r= 0.2$  para DMO y  $r= -0.3$  para TBS con  $p < 0.01$ ). Lo mismo sucede en pre y postmenopáusicas independientemente de la situación de hipoPTH.

Tabla 110. Correlaciones del peso en la muestra total (n=170).

	r valor	p valor
TBS	-0.268	0.00
DMO CL	0.400	0.00
DMO CF	0.356	0,00
DMO CT	0.461	0.00
DMO RUD	0.364	0.00

### 6.8.2. CORRELACIONES PARA TSH Y T4L

No se identificó ninguna correlación significativa entre los valores de TSH o de T4L con la masa ósea (incluida la TBS) ni en grupo total ni al tener en cuenta el estado menopáusico o la presencia de hipoPTH postquirúrgico.

### 6.8.3. CORRELACIONES DE LOS MARCADORES DE REMODELADO ÓSEO Y PERFIL FOSFOCÁLCICO

#### PTH

Se correlacionó de forma negativa significativa con los valores de DMO y T score en todas las localizaciones ( $r = -0.20$  en todas las localizaciones,  $p < 0.05$ ) y negativamente con TBS ( $r = -0.2$ ,  $p < 0.00$ ).

#### Calcemia:

En la **muestra total** los niveles de calcemia correlacionaron de forma negativa significativa con la TBS y masa ósea (DMO y T score) tanto en columna, cadera como radio asociación ( $r = -0.3$  en todas las localizaciones,  $p < 0.01$  en todas las localizaciones) que no se modificó por estatus menopáusico ni situación de hipoPTH.

#### 25 OH vitamina D

En el grupo total de la muestra no encontramos correlaciones de la vitamina D con la densidad mineral ósea. En premenopáusicas con hipoPTH correlacionó con la DMO en columna ( $r = 0.7$ ,  $p = 0.02$ ) y en postmenopáusicas con hipoPTH con la DMO en tercio distal de radio ( $r = 0.7$ ,  $p = 0.02$ ).

#### Osteocalcina

La osteocalcina correlacionó negativamente con la masa ósea (DMO y T score) en todas las localizaciones (columna, cadera y radio) tanto en el grupo total de pacientes ( $r = -0.3$ ,  $p < 0.01$ ) como en los subgrupos de pre ( $r = -0.20$ ,  $p$  valor  $< 0.00$ ) y postmenopáusicas ( $r$  valores de  $-0.3$ ,  $p < 0.01$ ).

Tabla 111. Correlaciones de la osteocalcina en premenopáusicas.

	r valor	p valor
FAO	0.61437	<.0001
BetaCrosslaps	0.83914	<.0001
DMO RUD	-0.59727	<.0001
BMD 1/3distalR	-0.43321	0.0030
Tscore RUD	-0.60200	<.0001

Tabla 112. Correlaciones osteocalcina en premenopáusicas con hipoPTH.

	r valor	p valor
25 OH Vitamina D	-0.85782	0.0289
BetaCrosslaps	0.94785	0.0040
DMO CL	-0.84039	0.0362
Tscore CL	-0.84404	0.0346

### **Fosfatasa alcalina ósea**

La FAO se correlacionó positivamente con la osteocalcina y el betacroslaps tanto en el grupo total ( $r = 0.44$ ,  $p < 0.00$  y  $r = 0.46$ ,  $p < 0.00$  respectivamente y con el grupo de premenopausicas ( $r = 0.61$ ,  $p < 0.01$ ;  $r = 0.56$   $p < 0.01$ ) respectivamente.

En **postmenopáusicas con hipoPTH** encontramos una correlación positiva significativa con la masa ósea a nivel de DMO de columna lumbar ( $r = 0.67$   $p = 0.03$ ).

### **Betacrosslaps**

Al ser una técnica nueva en nuestro servicio solamente la hemos valorado en la segunda determinación.

En el **total de la muestra** y en **premenopáusicas** se identificaron correlaciones significativas negativas con la DMO ( $r = -0.3$ ,  $p = 0.04$ ). En el subgrupo de premenopáusicas se encontró una correlación positiva con la osteocalcina ( $r = 0.8$ ,  $p < 0.01$ ).

En el subgrupo de **premenopáusicas sin hipoPTH** la correlación significativa negativa con la masa ósea sólo apareció a nivel radial ( $r = -0.3$ ,  $p < 0.01$ ). En las **premenopáusicas con hipoPTH** se identificaron las correlaciones significativas negativas con la masa ósea (excepto en región radial).

Tabla 113. Correlaciones betacrosslaps en premenopáusicas con hipoPTH.

	r valor	P valor
Osteocalcina	0.94785	0.0040
DMO CL	-0.88552	0.0189
DMO CF	-0.85848	0.0286
DMO CT	-0.86943	0.0245

En las **postmenopáusicas** se correlacionó negativamente con la DMO en radio distal ( $r=-0.2$ ,  $p=0.03$ ). Se mantuvo la correlación con osteocalcina ( $r=0.81$ ,  $p < 0.01$ ). En las **postmenopáusicas sin hipoPTH** el betacrosslaps no correlacionó con la masa ósea y en las **postmenopáusicas con hipoPTH** sí hubo correlación negativa con la masa ósea pero sólo en cadera.

Tabla 114. Correlaciones betacrosslaps en postmenopáusicas con hipoPTH.

	r valor	p valor
Osteocalcina	0.68304	0.0144
DMO CF	-0.71392	0.0091
DMO CT	-0.65386	0.0211

## 6.9. FRACTURAS

### 6.9.1. DESCRIPTIVO Y ESTUDIO TRANSVERSAL

En 33 de las 170 pacientes (19.41%) se produjo al menos una fractura a lo largo del estudio, 12 de las pacientes era premenopáusicas y 21 postmenopáusicas. Ninguna de las premenopáusicas con hipoPTH sufrió fracturas a lo largo del seguimiento y de las 21 postmenopáusicas con fracturas sólo 3 tenían hipoPTH. El 19.4% de las fracturas fueron espontáneas (por caídas desde propia altura) y un 80.6% traumáticas. La fractura más común fue la del tercio distal del radio (33% de las fracturas).

Tabla 115. Resultados densitométricos en 1ª y última revisión según fracturas incidentes.

Resultado DXA	Sin fracturas (n=137)		Con fracturas (n=33)	
	Primera DXA	Ultima DXA	Primera DXA	Ultima DXA
Normal (%)	41.6% **, + (n=57)	18.98% ** (n=26)	21.21% + (n=7)	6.06% (n=2)
Osteoporosis (%)	16.8% * (n=23)	48.18% * (n=66)	21.21% (n=7)	39.39% (n=13)
Osteopenia (%)	41.6% ++ (n=57)	47.6% (n=69)	69.70% ++ (n=23)	54.55% (n=18)

\*, \*\* p < 0.01; + p = 0.04; ++ p = 0.03

El grupo de pacientes que presentó algún tipo de fractura durante el periodo de seguimiento partió de un porcentaje significativamente inferior de estudios densitométricos normales teniendo un porcentaje de osteopenia inicial superior el grupo que no sufrió ninguna fractura. El grupo de mujeres sin fractura presentaron en la última revisión un porcentaje de osteoporosis significativamente mayor al inicial. No encontramos diferencias entre los porcentajes de pacientes con fracturas de los grupos formados con paciente que mantuvieron el mismo nivel de supresión de TSH (Tabla 116).

Tabla 116. Recuento de pacientes con fracturas al finalizar el estudio según grupos de supresión de TSH.

	Casos/% de fractura en grupo total	Supresión fuerte (TSH <0.1 mcU/ml)	Supresión moderada (TSH 0.1-0.5 mcU/ml)	No supresión (TSH ≥0.5 mcU/ml)	P valor
Total (n=62)	n=9 (15%)	44.44% (n=4)	11.11% (n=1)	44.44% (n=4)	0.328
Premenopáusicas (n=28)	n=1 (4%)	n=1	0%	0%	0.602
Sin hipoPTH (n=26)	n=1 (4%)	n=1	0%	0%	0.602
Postmenopáusicas (n=34)	n=8 (24%)	37.5% (n=3)	12.5% (n=1)	50% (n=4)	0.710
Con hipoPTH (n=10)	n=2 (20%)	0%		100% (n=2)	0.444
Sin hipoPTH (n=24)	n=6 (25%)	50% (n=3)%	16.67%(n=1)	33.33% (n=2)	0.929
Total con hipoPTH (n=12)	n=2 (17%)	0%	0%	100% (n=2)	0.186
Total sin hipoPTH (n=50)	n=7 (14%)	57.145% (n=4)	14.29% (n=1)	28.67% (n=2)	0.730

	No supresión (TSH ≥0.5 mcU/ml)	Suprimidas (TSH <0.5 mcU/ml)	p valor
Total (n=62)	44.44% (n=4)	55.56% (n=5)	0.219
Premenopáusicas (n=28)	0%	100% (n=1)	0.562
Sin hipoPTH (n=26)	0%	100% (n=1)	0.562
Postmenopáusicas (n=34)	50% (n=4)	50% (n=4)	0.689
Con hipoPTH (n=10)	100% (n=2)	0%	0.652
Sin hipoPTH (n=24)	33.33% (n=2)	66.67% (n=4)	0.428
Total con hipoPTH (n=12)	100% (n=2)	0%	0.653
Total sin hipoPTH (n=50)	28.67% (n=2)	71.43% (n=5)	0.067

No encontramos diferencias entre los porcentajes de fracturas entre suprimidas y no suprimidas. Las mujeres postmenopáusicas tuvieron más casos de fracturas que las premenopáusicas y las mujeres con hipoPTH independientemente de su estado menopáusico tuvieron unos porcentajes de fractura inferiores a las mujeres con hipoPTH aunque, como hemos dicho, en ningún caso se alcanzó la significación estadística.

Tabla 117. Porcentajes de fracturas por subgrupo.

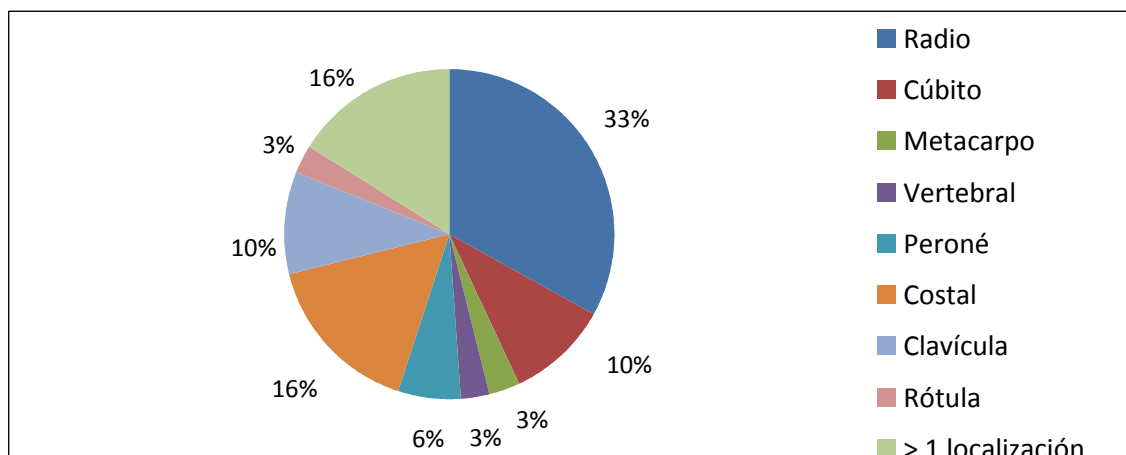
Fracturas	Premenopáusicas (n=69)			Postmenopáusicas (n=101)		
	Total (n=69)	Sin HipoPTH (n=61)	Con HipoPTH (n=8)	Total (n=101)	Sin HipoPTH (n=84)	Con HipoPTH (n=17)
	17.39% (n=12)	19.67% (n=12)	0%	20.79% (n=21)	21.42% (n=18)	17.64% (n=3)

Tampoco hubo diferencias significativas entre los porcentajes de mujeres pertenecientes a los diversos grupos realizados en función de la existencia de fracturas incidentes y la situación de hipoparatiroidismo (p=0.417).

Tabla 118. Prevalencia de fracturas según situación de hipoparatiroidismo.

HipoPTH	Fractura		
	No	Sí	Total
No	n=115 (67.65%)	n=30 (17.65%)	n=145 (85.29%)
Sí	n=22 (12.94%)	n=3 (1.76%)	n=25 (14.71%)
Total	n=137 (80.59%)	n=33 (19.41%)	n=170 (100%)

Figura 61. Localización de las fracturas.



Los grupos de mujeres con y sin fracturas (tanto el grupo global como en los subgrupos de pre y postmenopáusicas) partieron y finalizaron el periodo de seguimiento con características antropométricas comparables (edad, peso, IMC) (Tabla 119).

Tabla 119. Antropometría en la primera y última revisión para el grupo total sin fracturas (n=137) y con fracturas (n=33) incidentes durante el seguimiento.

Variables	Primera revisión		Última revisión	
	Muestra total	p valor	Muestra total	p valor
Edad (años)				
Con fractura	51.27±13.79	0.5399	64.27±12.31	0.6703
Sin fractura	51.42±11.49		63.57±10.17	
Peso (kgs)				
Con fractura	66.91±13.53	0.6974	70.60±14.69	0.9213
Sin fractura	67.13±11.04		69.99±12.55	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )				
Con fractura	26.97±5.61	0.5138	28.33±6.23	0.3555
Sin fractura	27.34±4.52		27.34±4.52	

Tampoco se observaron diferencias significativas ni al comienzo ni al final del estudio entre las variables antropométricas de los subgrupos con y sin hipoPTH de la muestra global ni de los grupos de pre y postmenopáusicas.

El tiempo de seguimiento de las pacientes también fue comparable entre los grupos sin y con fracturas (11.95±6.08 vs 13.09±6.9 años, p=0.61).

### Estudio transversal en primera y en última revisión.

Las mujeres del total de la muestra que sufrieron alguna fractura a lo largo de los 22 años de seguimiento partían de una DMO en columna lumbar significativamente inferior a la de las mujeres que no sufrieron ninguna fractura (0.871±0.164 vs 0.925±0.164, p=0.02).

Sin embargo, cuando se finalizó el estudio, las DMO, T score de todas las localizaciones y el TBS estudio del grupo con fractura y del grupo sin fractura fueron comparables.

Al subdividir por estado menopáusico las DMO tanto de partida como las de la última revisión fueron comparables en todas las localizaciones entre pre y postmenopáusicas.

## 6.9.2. ESTUDIO LONGITUDINAL DE FRACTURAS

Los pacientes con CDT no referían por anamnesis ni por los estudio clínicos pertinentes ninguna fractura en el momento de su inclusión en el estudio. Por tanto, el análisis de fracturas se ha realizado teniendo en cuenta la evolución en el estudio final.

### Muestra global de los pacientes con CDT con y sin fracturas

Encontramos una disminución significativa de la densidad mineral ósea en cuello femoral ( $0.757 \pm 0.143$  vs  $0.719 \pm 0.126$ ,  $p < 0.00$ ) y en el TBS ( $1.350 \pm 0.134$  vs  $1.282 \pm 0.113$ ,  $p < 0.00$ ) en el grupo sin fracturas en su seguimiento a los 22 años respecto al primer estudio. En el grupo con fracturas no hubo cambios en la DMO pero sí una disminución del TBS respecto al estudio inicial ( $1.338 \pm 0.136$  vs  $1.278 \pm 0.167$ ,  $p < 0.00$ ) durante el seguimiento.

Figura 62. Porcentajes de cambio de DMO en mujeres sin fracturas (n=137).

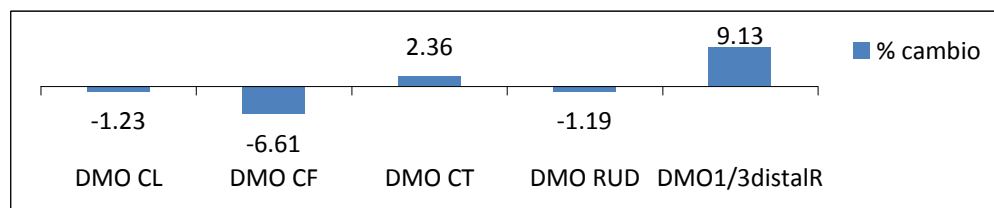
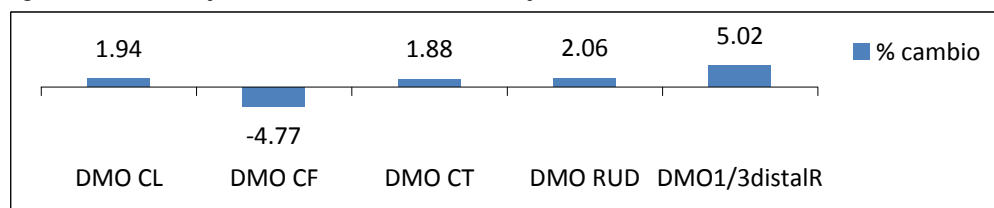


Figura 63. Porcentajes de cambio de DMO en mujeres con fracturas (n=33).





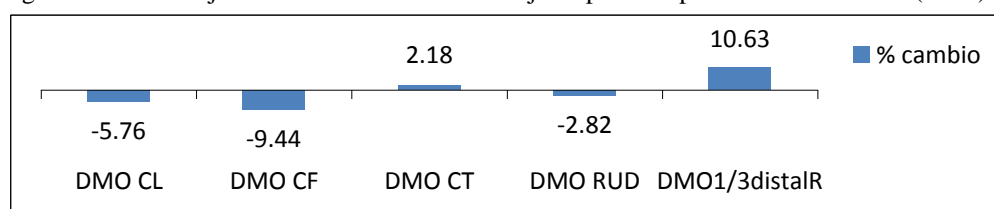
## Estudio longitudinal en premenopáusicas sin fracturas (n=57)

En este grupo se produjo una disminución significativa de la densidad mineral ósea en columna y cuello femoral. El TBS también disminuyó de forma significativa.

Tabla 120. Evolución en el tiempo de la DMO en premenopáusicas sin fracturas (n=57).

	Primera DXA	Última DXA	p valor
DMO CL	1.014±0.125	0.957±0.155	0.0002
DMO CF	0.824±0.151	0.748±0.137	0.0030
DMO1/3distalR	0.632±0.053	0.658±0.069	0.0177

Figura 64. Porcentajes de cambio de DMO en mujeres premenopáusicas sin fracturas (n=57).

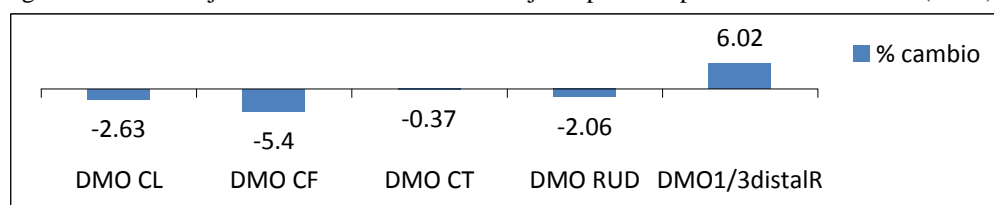


De las 57 mujeres premenopáusicas sin fracturas, 8 tenían hipoPTH y en ellas sólo evidenciamos la disminución de TBS sin cambios en la DMO. Es en el subgrupo sin hipoPTH (n=49) donde persiste la disminución significativa de la DMO en columna y cuello además de la del TBS.

## Premenopáusicas con fracturas (n=12)

Ninguna de las mujeres de este grupo tenía hipoPTH. No hubo ningún cambio significativo ni en la densidad mineral ósea ni en los valores del TBS.

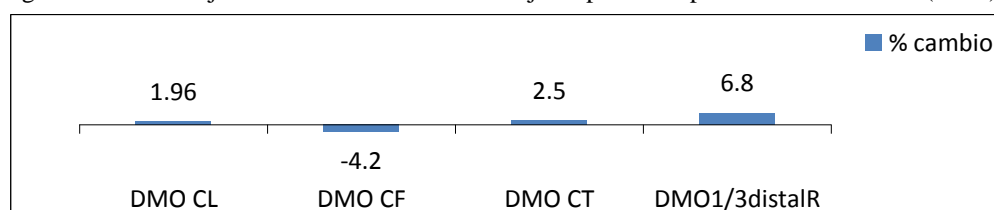
Figura 65. Porcentajes de cambio de DMO en mujeres premenopáusicas con fracturas (n=12).



### Postmenopáusicas sin fracturas (n=80)

Se detectó una disminución significativa de la densidad mineral ósea a nivel de cuello femoral ( $0.700 \pm 0.108$  vs  $0.699 \pm 0.115$ ,  $p=0.03$ ) y del TBS ( $1.311 \pm 0.111$  vs  $1.259 \pm 0.105$ ,  $p<0.00$ ).

Figura 66. Porcentajes de cambio de DMO en mujeres postmenopáusicas sin fracturas (n=80).

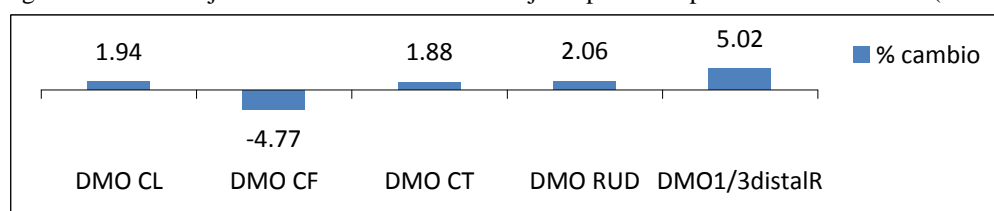


La disminución significativa de la DMO del grupo total se mantiene en el subgrupo de postmenopáusicas sin fracturas sin hipoPTH (n=66).

### Postmenopáusicas con fracturas (n=21)

No encontramos cambios significativos en la densidad mineral ósea pero sí una disminución del TBS ( $1.312 \pm 0.136$  vs  $1.196 \pm 0.149$ ,  $p<0.00$ ).

Figura 67. Porcentajes de cambio de DMO en mujeres postmenopáusicas con fracturas (n=21).



Al comparar los porcentajes de cambio de DMO de todos estos grupos analizados previamente no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las localizaciones estudiadas (columna, cadera ni radio).

### 6.9.3. PORCENTAJES DE CAMBIO SEGÚN SITUACIÓN DE HIPOPARATIROIDISMO Y FRACTURA

Figura 68. Porcentajes de cambio en mujeres sin fracturas y sin hipoparatiroidismo (n=113).

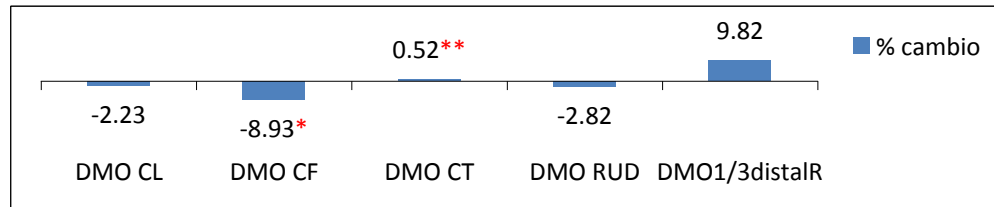


Figura 69. Porcentajes de cambio de DMO en mujeres con fractura y sin hipoparatiroidismo (n=30).

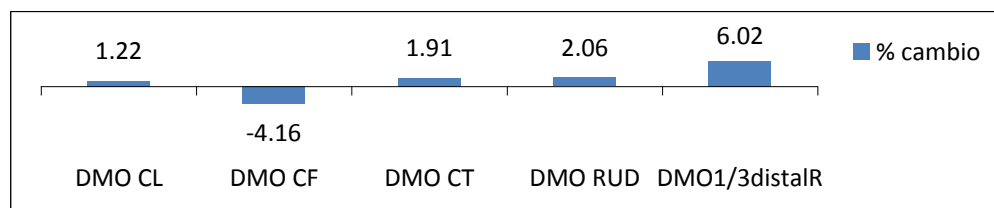


Figura 70. Porcentajes de cambio de DMO en mujeres sin fractura y con hipoparatiroidismo (n=22).

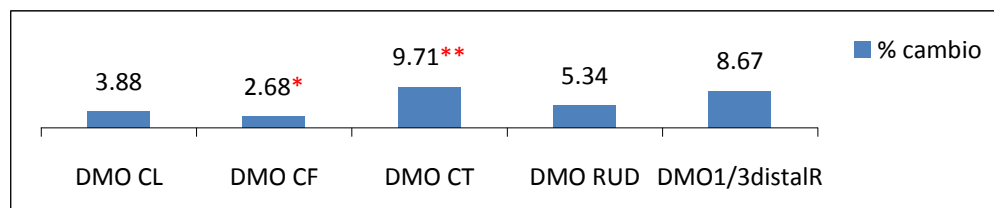
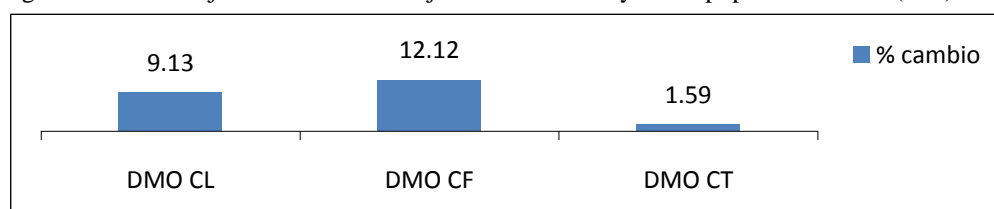


Figura 71. Porcentajes de cambio en mujeres con fractura y con hipoparatiroidismo (n=3).



Al analizar el porcentaje de cambio, encontramos que las pacientes independientemente de tener o no fracturas si no presentaban hipoPTH asociado perdieron masa ósea a nivel de cuello. Las pacientes con hipoPTH ganaron masa ósea a nivel de cuello femoral y columna lumbar en ausencia fracturas.

Al comparar los porcentajes de cambio de las DMO entre los 4 grupos sólo encontramos diferencias significativas entre los grupos de mujeres sin fracturas con y sin hipoPTH a nivel de cuello femoral y de cadera total.

#### 6.9.4. ESTUDIO LONGITUDINAL POR SUBGRUPOS DE SUPRESIÓN DE TSH

Las medias de DMO y T score entre los tres grupos de supresión de TSH fueron comparables para todos los grupos analizados tanto en la primera como en la última revisión.

Dado que la muestra de mujeres con fracturas era pequeña (33 pacientes) sólo se han observado pérdidas de densidad mineral ósea en mujeres sin fracturas (tanto grupo total como premenopáusicas) con supresión fuerte y moderada.

No encontramos diferencias significativas entre los porcentajes de cambio de la DMO de los subgrupos analizados.

En el estudio longitudinal del total de la muestra al analizar el grado de supresión de las pacientes con CDT encontramos una tendencia a la disminución de la DMO en el grupo con supresión fuerte y disminución significativa en el grupo con supresión moderada. Al considerar el TBS también encontramos una disminución de este parámetro en pacientes con supresión fuerte y moderada que sólo fue significativa en las primeras.

##### Estudio longitudinal del grupo sin fracturas

- *Supresión fuerte (TSH <0.1)* a lo largo del estudio (n=27):

Se observó una disminución significativa del TBS ( $1.372 \pm 0.118$  vs  $1.294 \pm 0.109$ ,  $p < 0.00$ ) sin cambios significativos en las DMO.

Tabla 121. Porcentajes de cambio de DMO en el grupo sin fracturas con supresión fuerte.

	% de cambio
DMO CL	$-2.45 \pm 9.35$
DMO CF	$0.02 \pm 3.32$
DMO CT	$4.11 \pm 7.18$

- *Supresión moderada (TSH 0.1-0.5)* a lo largo de todo el estudio (n=14):

Se detectó una disminución de densidad mineral ósea en columna y cuello femoral sin cambios en el TBS.

Tabla 122. Estudio longitudinal en mujeres sin fracturas con supresión de TSH moderada.

	Primera revisión	Última revisión	p valor
DMO CL	0.982±0.134	0.865±0.119	0.0002
DMO CF	0.817±0.156	0.708±0.124	0.0005
TscoreCL	-0.598±1.221	-1.650±1.072	0.0003

	% de cambio
CL	-11.57± 7.94
CF	-12.40±5.47
CT	-2.88±6.44

- *No suprimidas (TSH  $\geq 0.5$ ) a lo largo del estudio (n=12):*

No hubo disminución de densidad mineral ósea ni de TBS en este grupo.

Tabla 123. Estudio longitudinal en mujeres sin fracturas no suprimidas (n=12).

	Primera revisión	Última revisión	p valor
DMO CL	0.899±0.149	0.960±0.120	0.0477
T score CL	-1.349±1.355	-0.775±1.089	0.0405
Z score CL	0.067±1.126	1.142±0.798	0.0218

	% de cambio
CL	8.14± 12.83
CF	-5.64± 2.47
CT	11.68 ±9.44

### Estudio longitudinal del grupo con fracturas

No hubo cambios significativos en el grupo de mujeres con supresión fuerte (TSH <0.1) ni muestra suficiente de pacientes en el grupo de supresión moderada (TSH 0.1-0.5) para realizar el estudio.

En el grupo de mujeres no suprimidas no se observó ningún cambio significativo. El porcentaje de cambio de la DMO en CL fue de -4.46± 4.02.

### Estudio longitudinal de premenopáusicas sin fractura

En las premenopáusicas se encontró una disminución significativa del TBS y de DMO en el grupo de supresión fuerte, en cambio, en la supresión moderada esto afectó exclusivamente a la DMO.

- *Supresión fuerte (TSH <0.1)* al inicio y final del estudio (n=13):

Se produjo una disminución significativa de TBS ( $1.439 \pm 0.088$  vs  $1.339 \pm 0.122$ ,  $p=0.03$ ). El porcentaje de cambio de DMO CL fue de  $-3.84 \pm 8.26$ .

- *Supresión moderada (TSH 0.1-0.5)* al inicio y final del estudio (n=12):

Disminuyó de forma significativa la densidad mineral ósea en columna y cuello femoral. El porcentaje de cambio de DMO CL fue de  $-12.38 \pm 8.34$ .

Tabla 124. Estudio longitudinal en premenopáusicas sin fracturas con supresión moderada(n=12).

	Primera revisión	Última revisión	p valor
DMO CL	$1.001 \pm 0.135$	$0.874 \pm 0.125$	<b>0.0005</b>
DMO CF	$0.817 \pm 0.156$	$0.704 \pm 0.130$	<b>0.0005</b>
Tscore CL	$-0.422 \pm 1.227$	$-1.567 \pm 1.132$	<b>0.0006</b>

- *No suprimidas (TSH  $\geq 0.5$ )* al inicio y final del estudio (n=2):

Se observó una disminución significativa del TBS ( $1.336 \pm 0.222$  vs  $1.283 \pm 0.224$ ,  $p=0.01$ ).

### **Estudio longitudinal de postmenopáusicas sin fracturas**

El análisis estadístico no pudo ser completo al ser pequeño el número de pacientes en los diferentes grupos de supresión.

### **Estudio longitudinal de postmenopáusicas con antecedente fracturas**

La escasa muestra (n=7) no permitió realizar análisis.

### 6.9.5. MARCADORES DE REMODELADO ÓSEO SEGÚN LA PREVALENCIA DE FRACTURAS

No encontramos diferencias significativas entre los marcadores de remodelado óseo entre los grupos de mujeres que habían sufrido alguna fractura durante el seguimiento y las que no.

Tabla 125. Remodelado óseo en última revisión según fracturas incidentes.

	Sin fractura	Con fractura	p valor
PTH (pg/ml)	44.59±22.82	53.55±26.78	0.1057
25 OH vitamina D (ng/dl)	23.19±8.16	28.23±22.67	0.3435
Osteocalcina (ng/dl)	20.09±6.87	24.80±12.32	0.5628
FAO (U/L)	25.66±11.82	24.80±12.32	0.4812
Betacrosslaps (ng/ml)	0.34±0.18	0.29±0.15	0.3150

El estudio de los marcadores óseos no fue significativamente diferente al analizar los grupos totales de fracturadas frente a no fracturadas. Sí encontramos diferencias significativas en los valores de osteocalcina sérica en el grupo de no fracturadas ya que las suprimidas (TSH<0.5 mcU/ml) presentaron un valor medio superior al de las no suprimidas (19.75±6.48 ng/dl vs 14.03 ± 3.87 ng/dl, p=0.02). En el resto de los subgrupos en función de la presencia de hipoPTH y del estado menopáusico no aportaron diferencias. En las figuras 72 y 73 se describen los porcentajes de pacientes con valores de cada parámetro en rango normal, disminuido o elevado. Todas las pacientes presentaron niveles de osteocalcina y betacrosslaps dentro del rango normal.

Figura 72. Marcadores de remodelado en mujeres sin fracturas.

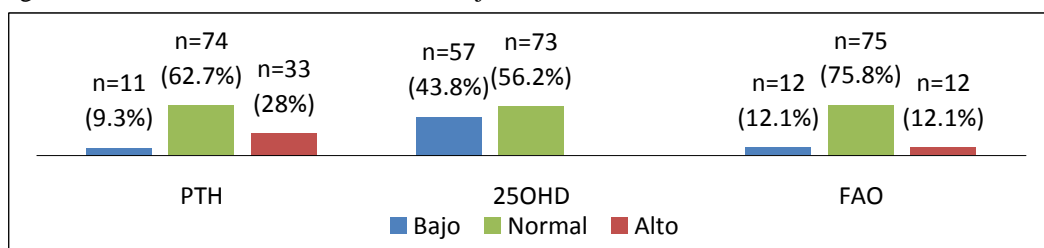
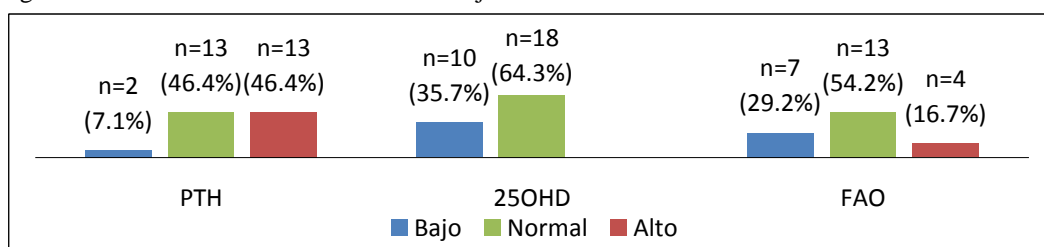


Figura 73. Marcadores de remodelado en mujeres con fracturas.



## **VII. DISCUSIÓN**



## 7. DISCUSIÓN

La incidencia del CDT está aumentando en los últimos años sin aumentar su agresividad lo que conlleva largas supervivencias y, por tanto, largos periodos de tiempo bajo tratamiento supresor con LT4 oral con objeto de producir un estado de hipertiroidismo subclínico (TSH suprimida con tiroxina libre normal) que proteja de futuras recidivas.

Antes de la publicación de las guías de la ATA (American Thyroid Association) de 2009 la tendencia en la práctica clínica era suprimir con mayor intensidad y durante más tiempo a los pacientes con CDT. Tras su publicación el análisis de diversos factores entre los que se encontraban el riesgo de recidiva y la respuesta al tratamiento permitieron ser menos agresivos en la supresión de estos pacientes.

El hipertiroidismo subclínico tiene efectos demostrados sobre el metabolismo hidrocarbonado, el sistema cardiovascular y el bienestar psicológico. Hasta la actualidad, los estudios realizados para determinar la influencia en el hueso del hipertiroidismo subclínico al que son sometidos los pacientes con CDT arrojan resultados contradictorios. Además, la mayoría de estos estudios no valoran la situación de hipoPTH en la masa ósea de los pacientes con CDT y suelen contar con muestras pequeñas de pacientes.

El estudio publicado más similar al nuestro y que además es el que cuenta con el mayor número de pacientes publicado hasta la fecha es el de Kim CW y cols (57) que incluyó 124 mujeres (100 postmenopáusicas y 24 premenopáusicas) comparando los resultados de dos densitometrías separadas por 18 meses.

Hasta ahora, las publicaciones sobre la evolución de pacientes con CDT y terapia supresora habían estudiado los efectos en la masa ósea medida por DXA pero son contados los estudios que valoran la evolución en el tiempo del puntaje óseo trabecular (TBS) de la columna. Nuestro trabajo es uno de los pocos que lo han incluido con un periodo de seguimiento medio de 12 años.

En resumen, según nuestro conocimiento, nuestro trabajo es a fecha de hoy, el que aúna la mayor muestra de pacientes con el mayor periodo de seguimiento que valora la densidad mineral ósea y el TBS en pacientes con CDT habiendo tenido en cuenta todos los estadios de enfermedad, estado menopáusico, la influencia de situaciones como el hipoparatiroidismo y el índice de masa corporal.

### **Discusión sobre las características de la población estudiada**

Nuestro estudio incluye mujeres con una edad media al diagnóstico del CDT de  $51.39 \pm 11.92$  años (premenopáusicas  $41.42 \pm 8.83$ ; postmenopáusicas  $58.21 \pm 8.45$ ), con rangos de edades similares a las descritas por otros autores (Kim CW y cols) (57). A diferencia de algunos estudios que se han centrado sólo en pacientes premenopáusicas [(Mazopakis y cols (58)] o en postmenopáusicas [De Melo y cols (59) Hawkins y cols (60)] en el presente estudio, hemos incluido pacientes pre y postmenopáusicas para estudiar los efectos en ambos estatus.

En nuestro estudio la densidad mineral ósea de cada paciente se comparó con los valores de mujeres sanas en la edad del pico máximo de masa ósea mediante el Tscore.

Al igual que en la mayoría de los estudios publicados no hemos incluido pacientes varones con CDT hombres por el escaso número que cumplían los criterios para ser incluidos.

Como han hecho otros trabajos, hemos excluido pacientes que sufrían enfermedades que pueden afectar a la masa ósea o que han tenido tratamientos previos al inicio del estudio para la osteoporosis, con la excepción de que hemos incluido a pacientes con diabetes y pacientes que durante el seguimiento han requerido tratamiento con calcio y/o vitamina D por hipoPTH.

Hasta la fecha en los estudios de mujeres con CDT sólo han incluido pacientes con hipoPTH postquirúrgico para valorar el efecto de esta situación clínica los estudios de Kim CW (57) y de Heijckmann (61).

Todos los estudios encontrados que han sido publicados hasta la fecha, incluyen pacientes en remisión, nuestro estudio es el primero que incluye pacientes en todos los estadios de enfermedad.

De nuestras pacientes, el 88.24% estaba diagnosticada de un carcinoma papilar, el 10% de un folicular y en el 1.75% de un mixto. Estos porcentajes son similares a los publicados en otros estudios como el de López y cols (62) cuyos porcentajes fueron 83%, 13.5% y 3.2% respectivamente o el de Jodar (63) cuyos porcentajes son 86,4%, 10.5% y 2.6% respectivamente o el de De Melo (59) cuyos porcentajes fueron 83.49% de papilares y un 15.59% de foliculares.

El tiempo promedio de seguimiento con tratamiento supresor de nuestro estudio es de  $12.18 \pm 6.25$  años, similar al de Reverter (64) cuyo seguimiento fue de  $12 \pm 5$  años. Pero hay que señalar que este último estudio a diferencia del nuestro tan sólo analiza la última densitometría sin realizar comparación con una primera como en nuestro estudio, y por lo tanto, no pueden concluir su evolución. La mayoría de los estudios publicados no comparan los resultados de dos estudios densitométricos separados en el tiempo sino que valoran una única densitometría tras diferentes tiempos de supresión.

Los criterios de supresión de los diversos estudios publicados varían. El objetivo de supresión de la TSH en el CDT ha ido modificándose con el tiempo, inicialmente no había un claro consenso pero se tendía a ser más agresivo en cuanto al nivel de supresión y tras las últimas recomendaciones de la ATA del año 2009 se intenta suprimir en función de los diferentes estadios de recidiva y agresividad. Esto ha motivado que los criterios de supresión de los estudios sean diferentes y, por ello, ha podido haber tanta discrepancia entre los resultados de dichos estudios. En nuestro estudio hemos utilizado los valores sugeridos por la ATA (20) que deja la supresión fuerte ( $TSH < 0.1$  mU/L) sólo en el grupo de CDT con alto riesgo, la supresión leve ( $TSH 0.1-0.5$  mU/L) para pacientes de riesgo intermedio o riesgo bajo con tiroglobulina detectable dejando el rango de  $0.5-2.0$  mU/L para bajo riesgo con tiroglobulina indetectable. Estos mismos objetivos de TSH se buscaban conseguir en los estudios más recientes como el de Moon de 2016 (65) o el de Kim CW de 2015. (57). Estudios realizados en pacientes en remisión previamente al año 2009 alcanzaban supresiones más fuertes que las recomendadas actualmente considerando pacientes suprimidos a

aquellos con estos valores de TSH inferiores a 0.05 mU/L (Franklyn y cols (66), Mazopakis y cols (58)) o inferiores a 0.03 mU/L como el estudio de Eftekhari y cols en 2008 (67).

Según nuestro conocimiento, nuestro estudio es uno de los primeros en valorar los resultados en función del grado de supresión siguiendo las guías vigentes actuales de la ATA.

La **TSH** media de toda nuestra muestra en la primera revisión fue de  $0.25 \pm 0.50$  mcU/ml y en la última revisión fue de  $0.92 \pm 1.62$   $\mu$ UI/ml. Algunas publicaciones incluyen supresiones mayores que las nuestras, como el estudio de Heijckmann y cols (61) cuya media fue de 0.06 mcU/ml, el de Lee MY (68) con valores no detectables o el de Eftekhari (67) con TSH inferior a 0.03 mcU/ml. Nuestros valores de TSH medios en el total de nuestras pacientes suprimidas fue similar al publicado por Sugitani (69) ( $0.07 \pm 0.10$  vs  $0.08 \pm 0.10$  mcU/ml).

Los valores de TSH medios en las pacientes premenopáusicas que se habían mantenido suprimidas durante todo el seguimiento fueron de  $0.11 \pm 0.12$  y de  $0.13 \pm 0.14$  en la primera y última revisión respectivamente. Las postmenopáusicas de  $0.04 \pm 0.04$  y  $0.05 \pm 0.06$  mcU/ml respectivamente. Los valores en pacientes postmenopáusicas de nuestra serie fueron superiores en supresión a las del estudio de De Melo y cols (59) (TSH  $0.21 \pm 0.28$  mcU/ml). En el estudio de Reverter y cols (64) se incluyen pacientes premenopáusicas con niveles de supresión de TSH inferiores a las nuestras ( $0.02 \pm 0.01$ ), mientras sus valores en pacientes con CDT postmenopáusicas ( $0.04 \pm 0.03$ ) fueron similares a las nuestras. El estudio de Kim CW (57) contaba con niveles de TSH similares en premenopáusicas pero ligeramente superiores en postmenopáusicas a los nuestros.

Nuestros valores de **T4 libre** medios al inicio del estudio fueron de  $1.66 \pm 0.42$  ng/dl en la muestra total, de  $1.64 \pm 0.46$  en premenopáusicas y de  $1.66 \pm 0.4$  en postmenopáusicas. Al finalizar el estudio fueron de  $1.63 \pm 0.26$ ,  $1.62 \pm 0.27$  y de  $1.64 \pm 0.25$  respectivamente. Algunos estudios reportaron niveles medios de T4 libre superiores a los de nuestras pacientes como el de Hawkins de 1994 (60) con niveles medios de  $2.1 \pm 0.5$  ng/dl o el de Reverter de 2005 (64) de  $1.9 \pm 0.4$ . Estudios más recientes como el de Sugitani (69) de 2011 reportaron niveles medios similares a los de

nuestras pacientes con valores de  $1.64 \pm 0.27$  ng/dl o como el más recientemente publicado en 2016 de Moon (70) con valores medios de  $1.64 \pm 0.24$  ng/dl y más recientemente este mismo autor reportó valores superiores a los nuestros, de  $1.67 \pm 0.27$  ng/dl en premenopáusicas y de  $1.74 \pm 0.32$  en postmenopáusicas (65). En cambio, el estudio de Kim CW (57) los valores de T4L en premenopáusicas fueron inferiores a los presentados por nuestras pacientes ( $1.48 \pm 0.66$  y  $1.32 \pm 0.98$  en premenopáusicas sin y con hipoPTH) aunque similar en las postmenopáusicas

Las **dosis de levotiroxina oral** (total y por kilos de peso al día) administradas a nuestras pacientes fueron mayores al comienzo del estudio que al final. En cuanto a la dosis total diaria (mcg) administrada al inicio del estudio, los valores en nuestra muestra fueron: Total de la muestra  $149.73 \pm 34.72$ , Premenopáusicas  $161.17 \pm 30.24$ . Postmenopáusicas  $142.10 \pm 35.54$ . Estas dosis fueron inferiores a las utilizadas en estudios como el de Franklyn del año 1992 (66) que usaron dosis medias de  $191 \pm 50$  mcg, el de Hawkins de 1994 (60) cuya dosis media fue de  $158 \pm 43.7$ , el de Jodar de 1998 (63) con dosis medias de  $168 \pm 41$ , el de López de 1999 (62) con dosis medias de 176 mcg en premenopáusicas y de 170 mcg en postmenopáusicas, el de Reverter de 2005 (64) con dosis medias de  $195 \pm 43$  o el de Eftekhari de 2008 con dosis medias de  $168.33 \pm 24.3$  mcg.

Al finalizar nuestro estudio, las dosis totales diarias de levotiroxina fueron: Total de la muestra  $120.58 \pm 27.70$ , Premenopáusicas  $128.15 \pm 27.62$ . Postmenopáusicas  $115.36 \pm 26.65$ . Estas dosis fueron inferiores a las usadas en estudios recientes como el de Moon en 2016 (65) cuyas dosis fueron de  $143.9 \pm 27.6$ ,  $136.5 \pm 20.1$ ,  $133.5 \pm 33.5$  en muestra total, premenopáusicas y postmenopáusicas respectivamente.

El estudio de Kim CW de 2015 (57) que es el más similar en cuanto a estructura con el nuestro, utilizó dosis diarias similares en postmenopáusicas pero mayores a las nuestras en premenopáusicas (en torno a 170 mcg/día).

Si tenemos en cuenta la dosis de levotiroxina por kilo de peso al día utilizadas, nuestras pacientes recibieron una dosis media al tiempo de la primera densitometría de  $2.28 \pm 0.60$  mcg/kg en la muestra total ( $2.50 \pm 0.59$  en premenopáusicas y  $2.12 \pm 0.56$  en postmenopáusicas) y al tiempo de la segunda densitometría de  $1.71 \pm 0.42$  mcg/kg ( $1.79 \pm 0.43$  en premenopáusicas y  $1.65 \pm 0.40$  en postmenopáusicas). Comparando nuestras dosis iniciales con las de otros estudios encontramos que fueron ligeramente superiores a las usadas en algunos como el de Heijckmann (61) con dosis medias de

2.3±0.5 mcg/kg en premenopáusicas y 1.9±0.4 en postmenopáusicas e inferiores a las usadas en otros como el de Jodar (63) cuyas dosis fueron de 2.79±0.59 y 2.28±0.53 para pre y postmenopáusicas respectivamente.

Nuestras pacientes presentaron de media un IMC de 27.27±4.75 (26.2±5.05 en pre y 28.02±4.4 en postmenopáusicas) resultados similares a los descritos en los estudios de Reverter (64) y Hawkins (60) y algo mayores que en las muestras de los estudios de Franklyn (66), Moon (65) y Heijckmann (61).

De los estudios publicados, sólo hemos encontrado en dos ellos mención a la edad media de aparición de la menopausia, que son el de Reverter (64) que refiere una edad media de 46±4 años y el de De Melo (59) de 2015 que refiere una edad media de 47.19±5.12 años, edad similar a la de nuestras pacientes que fue de 47.95±3.90 años.

En cuanto al consumo de calcio diario con lácteos de nuestras pacientes fue de 575.94±282.25 mg cantidad superior a los 470.18±346.69 mg descritos en el estudio de De Melo (59) e inferior a los referidos en el estudio de Heijckmann (810±357 en pre y 782±290 en postmenopáusicas) (61).

## **Discusión sobre la densidad mineral ósea**

Los resultados obtenidos por los estudios publicados hasta el momento actual con respecto al efecto sobre la masa ósea de la supresión de TSH en los pacientes con CDT son contradictorios.

Algunos de los estudios publicados no han encontrado modificaciones significativas de la masa ósea en los pacientes con CDT suprimidos concluyendo que el hipertiroidismo subclínico inducido a este tipo de pacientes no es una situación que favorezca la pérdida de masa ósea ni la osteoporosis a corto o largo plazo ni en mujeres pre (61, 62, 64, 66, 67, 68, 71, 72) ni postmenopáusicas (59, 60, 61, 62, 64, 66, 67, 68, 72, 73). Sin embargo, otros estudios sí han encontrado un efecto significativo de dicha

supresión en la masa ósea (57, 58, 63, 65, 70, 74, 75, 76), entre estos estudios se encuentran los publicados más recientemente en los últimos años.

La disparidad de los resultados publicados puede deberse a múltiples factores como la heterogeneidad de los pacientes seleccionados, los diferentes criterios de supresión elegidos y las técnicas de laboratorio o radiológicas dispares usadas en cada uno de ellos.

Según nuestros resultados, nuestra muestra global de mujeres con CDT pierde densidad mineral ósea de forma significativa en cuello femoral y no significativa en columna lumbar y radio ultradistal. En las premenopáusicas hemos detectado disminuciones significativas de la DMO tanto en columna como en cuello femoral pero en el grupo de postmenopáusicas, que partieron de DMO inferiores, no se produjo disminución de la DMO a ningún nivel. Estos datos contrastan con el hecho de que no hemos encontrado ninguna fractura incidente de cuello femoral, ni de cadera en el seguimiento de estas pacientes, lo que debería vigilarse en su futuro.

Se corrigieron los resultados obtenidos de las DMO y del TBS por edad, IMC, estado menopáusico, supresión de TSH y presencia de fracturas mediante regresión lineal múltiple manteniéndose los resultados significativos obtenidos.

### **Discusión sobre el efecto del hipoparatiroidismo**

La mayoría de estudios excluyen a pacientes con hipoparatiroidismo para no contar con la interferencia en el hueso de dicha condición clínica que actuaría como factor de confusión (58, 59, 60,62, 63, 64, 65,66, 67,68, 69, 70) y son escasos los que incluyen pacientes hipoparatiroides (61,57).

La situación de hipoPTH ha mostrado en nuestro trabajo tener un efecto protector sobre la densidad mineral ósea. Por un lado porque nuestra muestra total de mujeres hipoparatiroides finalizaron el estudio con mayores niveles de DMO y mejores T-scores en todas las localizaciones que las mujeres sin hipoPTH. Además, la muestra global de mujeres que no sufrían hipoPTH habían perdido al finalizar el estudio DMO de forma significativa a nivel de cuello femoral y no significativa en columna frente a aquellas mujeres con hipoPTH que ganaron masa ósea en todas las localizaciones estudiadas (alcanzando significación estadística en columna y cadera total). Este efecto

positivo del hipoparatiroidismo en el hueso es independiente del estado menopáusico ya que, de hecho, nuestras pacientes con hipoPTH tanto pre como postmenopáusicas (partiendo de niveles de DMO comparables a las mujeres sin hipoPTH), también finalizaron el periodo de seguimiento con DMO significativamente superiores en todas las localizaciones (salvo en radio en premenopáusicas posiblemente en relación al escaso número de estudios en radio incluidos) a las que no presentaban hipoPTH.

Esta protección de una complicación postquirúrgica como es el hipoparatiroidismo puede deberse en parte al aporte de calcio y vitamina D que precisan estas pacientes como tratamiento sustitutivo que parece proteger no sólo a las postmenopáusicas (77,78) sino que a la luz de nuestros resultados también podría proteger a las premenopáusicas. Además, es conocida la asociación del hipoPTH con un incremento de la DMO en todas las localizaciones por la disminución del remodelado óseo que favorece un balance óseo positivo tanto en hueso trabecular como cortical (26).

A este respecto cabría plantearse si todas las pacientes con CDT en tratamiento con levotiroxina aunque no presenten hipoparatiroidismo postquirúrgico podrían beneficiarse de la suplementación con calcio y vitamina D.

### **Discusión sobre la supresión de TSH**

Como hemos expuesto, el 85% (n=136) de nuestras pacientes tenía una TSH suprimida en el momento de la primera revisión: 52.73% presentaba una supresión fuerte con TSH < 0.1 y un 32.12% una supresión moderada con TSH 0.1-0.5. La masa ósea independientemente del estado menopáusico o la presencia de hipoPTH fue comparable tanto al inicio como al final del estudio de nuestras pacientes entre las pacientes con supresión fuerte, moderada y no suprimidas. Si unificamos en un único grupo a las pacientes con supresión fuerte y moderada, formando el grupo de suprimidas al comparar sus DMO frente a las que no presentaban supresión encontramos que las postmenopáusicas suprimidas presentaron en la última revisión una menor DMO en radio ultradistal que las premenopáusicas.

Según nuestros resultados la supresión de la TSH en las mujeres con CDT sí tiene un efecto negativo en la densidad mineral ósea. Esto apoya los datos experimentales sobre la existencia de un cierto efecto protector directo de la TSH sobre



el hueso favoreciendo la diferenciación osteoblástica y la estimulación de la osteoprotegerina que frenaría la resorción ósea. (78)

En nuestro grupo total de mujeres que mantuvieron supresión ( $TSH < 0.5$ ), al igual que se reporta en otras publicaciones como la de Kim CW y cols (57), se produjo una disminución significativa de la DMO en columna lumbar y cuello femoral mientras que las mujeres no suprimidas durante todo el seguimiento no presentaron ningún deterioro significativo. El grupo con supresión fuerte ( $n=31$ ) no presentó una pérdida significativa de masa ósea como cabía esperar debido al artefacto que supone que en este grupo de pacientes estén incluidas mujeres con hipoparatiroidismo con las mayores DMO del grupo.

A diferencia de los resultados de Kim CW y cols (57), en los que la pérdida de DMO al analizar por subgrupos en función de estado menopáusico e hipoPTH desaparece, este efecto negativo de la supresión de TSH sobre la densidad mineral ósea no sólo se detecta en la muestra global de las mujeres de nuestro estudio sino que también se observa tanto en los subgrupos de pre y postmenopausia (sin alcanzar significación en este último grupo). En las mujeres suprimidas ( $TSH < 0.5$ ) premenopáusicas existe una disminución significativa de la DMO en columna lumbar y cuello femoral que se mantiene en columna lumbar en el grupo de postmenopáusicas aunque sin alcanzar significación estadística.

Las postmenopáusicas suprimidas sin hipoparatiroidismo también perdieron DMO en columna lumbar sin resultados significativos que puede deberse al escaso número de pacientes en este grupo (12 mujeres presentaban supresión fuerte y 3 supresión moderada).

No contamos con una muestra suficiente de mujeres premenopáusicas o postmenopáusicas suprimidas con hipoparatiroidismo como para obtener resultados concluyentes pero en ninguno de los grupos con hipoparatiroidismo se produjo pérdida de DMO. En las postmenopáusicas con hipoparatiroidismo tanto en las 5 mujeres con supresión fuerte ( $TSH < 0.1$ ) como en las 5 no suprimidas la DMO tuvo una tendencia de incremento no significativo en todas las localizaciones.

Nuevamente, vemos el efecto protector que aporta el hipoparatiroidismo tratado sobre el hueso que queda más patente cuando estudiamos las pacientes con y sin hipoparatiroidismo. Las mujeres sin hipoparatiroidismo suprimidas pierden DMO

significativamente en columna y cuello femoral sin encontrarse cambios significativos en aquellas suprimidas que sí presentan hipoparatiroidismo. Aún así, la muestra de mujeres con hipoparatiroidismo que mantienen supresión a lo largo de todo el estudio con la que hemos contado es baja (n=7) como para poder sacar conclusiones fidedignas.

Ninguna mujer no suprimida independientemente de su estado menopáusico o de la situación de hipoparatiroidismo vio disminuida su DMO al finalizar el estudio. Nuestros resultados fueron corregidos mediante regresión logística por edad, estado menopáusico, situación de hipoparatiroidismo, grados de supresión de TSH e índice de masa corporal manteniéndose la significación de los resultados encontrados.

En el estudio de Kim CW (57), que realizó un seguimiento a 18 meses en mujeres con TSH entre 0.1-0.5 mcU/ml, se observó que en las postmenopáusicas el porcentaje de cambio de DMO en cuello femoral en los pacientes con hipoPTH aumenta comparado con las que no presentaban hipoPTH. En nuestro trabajo hemos corroborado en parte este hallazgo al encontrar diferencia positiva de cambio en la DMO de CL entre las pacientes postmenopáusicas con supresión fuerte con hipoparatiroidismo frente a las mujeres sin hipoparatiroidismo (0.44% vs -3.62% respectivamente).

A diferencia del trabajo publicado por Kim MK y cols (74) que sugería que los cambios en la masa ósea (pérdida de DMO en columna, cuello femoral y cadera total) se producían especialmente en postmenopáusicas y exclusivamente a corto plazo (3 meses), nosotros hemos confirmado que el efecto sobre la masa ósea de la supresión de la TSH tiene efecto a largo plazo y al igual que nosotros otras publicaciones han reportado pérdida de DMO en premenopáusicas (57, 58, 73,76). En el estudio de Kim MK (74) a diferencia del nuestro, se excluyeron pacientes con hipoPTH y se mantuvo a las pacientes con un grado de supresión moderada (TSH 0.1-0.5 mcU/ml). Nuestro trabajo incluía pacientes con un grado de supresión mayor (TSH <0.1 mcU/ml), aún así, en nuestro grupo de supresión moderada que sería el equivalente al grupo incluido por Kim MK y cols, identificamos una disminución de la DMO en columna lumbar y cuello en el total de la muestra pero también en premenopáusicas indistintamente de la situación de hipoparatiroidismo. No encontramos cambios significativos en postmenopáusicas porque la muestra con la que contamos que se había mantenido permanentemente en ese

nivel de supresión fue pequeña. Nuestros hallazgos, en el grupo total de mujeres sin hipoPTH en supresión moderada también muestran la pérdida de DMO en columna y cuello femoral pero en el grupo con hipoPTH no se detectan cambios significativos, nuevo punto que apoya la propuesta del hipoPTH como situación protectora de la masa ósea.

Según nuestros hallazgos, a partir del sexto año del seguimiento comenzamos a ver cambios significativos en la masa ósea de las mujeres con CDT en terapia supresora, quizás por este motivo, los estudio publicados con periodos de seguimiento inferiores a los 6 años no encuentran el efecto negativo de la supresión en la masa ósea de este tipo de pacientes.

### **Discusión sobre la microarquitectura trabecular ósea (TBS)**

Según nuestros análisis las mujeres con CDT postmenopáusicas iniciaron y finalizaron el estudio con niveles de TBS significativamente menores a las premenopáusicas.

Cuando realizamos la última revisión todos los grupos analizados independientemente del estado menopáusico, el hipoparatiroidismo o el grado de supresión de TSH habían disminuido sus niveles de TBS.

Las disminuciones del TBS en el total de la muestra, en premenopáusicas y en postmenopáusicas fueron significativas. Según nuestro conocimiento, son escasos los estudio publicados sobre el efecto de la supresión de TSH en el TBS en pacientes con CDT (70). El único trabajo similar al nuestro publicado es el de Moon JH y cols (70) que señalan una disminución del TBS que se correlaciona con el tiempo de supresión en estos pacientes. Paradójicamente, a diferencia de nuestros resultados, no reportaron disminuciones en la densidad mineral ósea.

Nuestros resultados parecen apuntar también a un posible efecto protector sobre la microarquitectura ósea del hipoparatiroidismo al igual que sucede con la DMO. Teniendo en cuenta la situación de hipoparatiroidismo de forma aislada los TBS entre el grupo total sin y con hipoparatiroidismo fueron comparables tanto en la primera como en la última revisión pero la disminución del TBS demostrada en la última revisión sólo fue significativa en el grupo sin hipoparatiroidismo.

Los subgrupos con pre y postmenopausia con hipoPTH obtuvieron valores significativamente mayores a sus correspondientes grupos sin hipoparatiroidismo tanto en la primera como en la última revisión. Las premenopáusicas independientemente de la situación de hipoparatiroidismo y las postmenopáusicas sin hipoparatiroidismo disminuyeron su TBS de forma significativa mientras que la disminución observada en el grupo de postmenopáusicas con hipoparatiroidismo no alcanzó significación. En las pacientes postmenopáusicas con hipoparatiroidismo aunque hubo una tendencia a disminuir no se alcanzó una significación por el menor grupo de pacientes incluidos. Esto puede llevar a pensar que el efecto protector del hipoparatiroidismo sobre la microarquitectura ósea es más acuciado en premenopáusicas que en postmenopáusicas posiblemente coadyuvante sobre la pérdida ósea del hipoestrogenismo.

En la valoración de los cambios del TBS en función de los grados de supresión de TSH todos los grupos tanto suprimidas como no suprimidas sufren una pérdida del mismo. En el subgrupo de postmenopáusicas independientemente de la presencia de hipoparatiroidismo y de la situación de supresión de TSH dicha disminución no fue significativa. El grupo del total de premenopáusicas y las premenopáusicas sin hipoparatiroidismo tanto en supresión fuerte (TSH  $<0.1$ ) como no suprimidas si mostraron una disminución significativa de TBS. Hay que realizar más estudios para confirmar que la supresión de TSH en paciente premenopáusicas con CDT pueda considerarse un factor para la pérdida de la microarquitectura ósea.

### **Discusión sobre el índice de masa corporal**

Según los resultados derivados de nuestro estudio, tanto la densidad mineral ósea como la microarquitectura (TBS) se ven influenciados por el índice de masa corporal. Confirmamos en nuestro estudio el efecto protector del peso en la DMO pero, no así sobre la microarquitectura ósea.

En la primera revisión las DMO entre los diferentes grupos de IMC (normal, sobrepeso u obesidad) fueron comparables tanto en el grupo total como en premenopáusicas como al subdividir por situación de hipoparatiroidismo. Las postmenopáusicas obesas partieron de niveles significativamente mayores de DMO a nivel lumbar.

En la última revisión las mujeres obesas del total de la muestra y del grupo de premenopáusicas presentaron DMO significativamente mayores que las de sobrepeso en todas las localizaciones.

Analizando los subgrupos de pacientes que se habían mantenido en el mismo IMC a lo largo de las revisiones, sólo identificamos una pérdida significativa de DMO en cuello femoral en las mujeres en normo y sobrepeso del total de la muestra.

Las mujeres obesas de todos los grupos analizados aunque no alcanzaron significación fueron las únicas que presentaron ganancia de DMO en alguna de las localizaciones.

Aunque el TBS disminuye en todos los grupos, dado que sólo lo hace significativamente en las postmenopáusicas parece que la afectación del TBS es mayor en postmenopáusicas.

### **Discusión sobre los marcadores de remodelado óseo y perfil fosfocálcico**

Las variables analíticas valoradas (Calcio, fósforo, calciuria 24 horas, PTH, FAO, osteocalcina, betacrosslaps, 25 OH vitamina D) fueron comparables tanto al inicio como al final del estudio entre pre y postmenopáusicas. Tampoco encontramos diferencias en los marcadores de remodelado óseo en la muestra total según los diferentes grados de supresión de TSH excepto en los niveles de betacrosslaps que fueron superiores en el grupo de supresión (supresión fuerte + moderada) frente al no suprimido. Pocos trabajos han incluido una valoración de los marcadores de remodelado óseo.

Como era de esperar, en la última revisión, las mujeres con hipoparatiroidismo tanto pre como postmenopáusicas tenían valores medios de PTH y calcemia significativamente menores que aquellas sin hipoparatiroidismo. En el caso de las postmenopáusicas los valores de osteocalcina también fueron significativamente menores en el subgrupo con hipoparatiroidismo frente a mujeres sin hipoparatiroidismo. Sin embargo, como hemos explicado, no encontramos diferencias significativas en la osteocalcina ni en ningún otro parámetro entre los diferentes grado de supresión.

Aunque nosotros hemos estudiado otros marcadores óseos diferentes a los de Heijckmann y cols (61) nuestros resultados son similares puesto que sí encontramos

una disminución de osteocalcina y PTH en el grupo con hipoparatiroidismo. Nuestra población estudiada es mayor que la de estos autores pero confirma sus datos.

En discrepancia con el estudio de Lee MY y cols (68) que no encontró diferencias significativas entre los niveles de osteocalcina de los diferentes grados de supresión de sus pacientes tras una media de seguimiento de  $12.17 \pm 4.27$  años, en nuestro estudio sí hemos hallado mayores niveles de osteocalcina en el grupo de pacientes sin fractura suprimidas frente a no suprimidas.

Además, otro dato interesante derivado de nuestro análisis es que las mujeres con osteoporosis presentaron niveles significativamente superiores de PTH, osteocalcina y betacrosslaps que las que presentaron una densitometría normal cuando se finalizó el estudio.

### **Discusión sobre fracturas**

Aunque los datos derivados de nuestro análisis sugieren un efecto negativo de la supresión de TSH en la densidad mineral ósea y valores de TBS en las mujeres con CDT, no hemos encontrado diferencias significativas entre los porcentajes de fracturas entre los diferentes grados de supresión en ninguno de los grupos realizados en función del estado menopáusico o la situación de hipoparatiroidismo. Las mujeres suprimidas presentaron un porcentaje de fracturas superior al de las no suprimidas pero sin alcanzar significación estadística debido a la escasa muestra con la que contábamos.

## **VIII. CONCLUSIONES**

## 8. CONCLUSIONES

1. Al cabo de un promedio de 12 años de seguimiento de las pacientes con cáncer diferenciado de tiroides se observó una pérdida de densidad mineral ósea significativa en cuello femoral y tendencia a la disminución de la masa ósea en columna lumbar en la muestra total. Al analizar por subgrupos encontramos disminución significativa de la masa ósea en columna lumbar y cuello femoral en premenopáusicas y no significativa en radio ultradistal. No se detectó disminución de densidad mineral ósea en el grupo total de postmenopáusicas. Estos resultados confirman la necesidad del seguimiento de estos pacientes en función de la posible pérdida ósea durante su enfermedad.
2. Los porcentajes de osteoporosis en el total de la muestra de pacientes con cáncer de tiroides fueron del 17.65% al inicio del estudio y del 34.71% al finalizarlo. Estos valores evolutivos entran dentro del rango de la evolución de la población normal.
3. Las pacientes con cáncer diferenciado de tiroides que presentaban hipoPTH ganaron densidad mineral ósea a nivel de columna lumbar y cadera total. Las pacientes sin hipoPTH tuvieron una pérdida significativa de densidad mineral ósea a nivel de cuello femoral. Este hecho podría explicarse por un efecto positivo de la administración suplementaria de calcio y vitamina D que se realiza a los pacientes hipoparatiroides y por el frenado del remodelado óseo que supone la ausencia de la PTH.
4. Las pacientes con CDT suprimidas (supresión fuerte y moderada) presentaron una disminución significativa de la densidad mineral ósea en columna lumbar frente a las pacientes no suprimidas a lo largo de estos años de seguimiento. En el grupo de suprimidas (supresión fuerte y moderada) del total de la muestra y del grupo de premenopáusicas se observó una disminución significativa de la DMO en columna lumbar y cuello femoral. Los grupos de suprimidas (supresión fuerte y moderada) postmenopáusicas y postmenopáusicas sin hipoPTH presentaron una tendencia a la disminución de la DMO en columna lumbar sin alcanzar significación estadística. Esto apoya el criterio de que los grados de supresión intensivos (fuerte y moderada) requieren una vigilancia especial en estos casos frente a los pacientes con no supresión.



5. Los valores de TBS presentaron una disminución significativa en todos los grupos con supresión fuerte estudiados a excepción del grupo de postmenopáusicas y del total de mujeres con hipoPTH en el que la disminución no alcanzó significación estadística. Estos datos sugieren que en el cáncer de tiroides el tratamiento con hormonas tiroideas puede tener un efecto deletéreo sobre la microestructura trabecular.
6. El TBS en las mujeres que se mantuvieron no suprimidas a lo largo del seguimiento sólo disminuyó significativamente en el grupo premenopáusicas sin hipoPTH con tendencia a menores valores en las postmenopáusicas sin hipoPTH.
7. En relación al IMC los porcentajes de osteoporosis al final del estudio fueron de 12.35%, 16.05% y 7.41% en pacientes con normopeso, sobrepeso y obesidad respectivamente. Las mujeres en normo y sobrepeso perdieron DMO en cuello femoral mientras que las obesas no presentaron pérdida de densidad mineral aunque todos los grupos sufrieron una pérdida de TBS. Esto confirma el conocido efecto protector de la grasa sobre la masa ósea en la obesidad y sugiere una ausencia de dicho efecto sobre el TBS.
8. Al finalizar el estudio no encontramos diferencias en los marcadores de remodelado óseo en función del estado menopáusico. Las mujeres suprimidas obtuvieron valores significativamente más altos de betacrosslaps que las no suprimidas. Las pacientes con hipoparatiroidismo de la muestra total y de los subgrupos de postmenopáusicas y premenopáusicas obtuvieron valores inferiores de osteocalcina en comparación con los que no tenían hipoparatiroidismo y puede estar en relación con el efecto de la menor PTH sobre el remodelado óseo. Las pacientes con osteoporosis obtuvieron en la última revisión valores medios de osteocalcina y betacrosslaps superiores al grupo con resultado densitométrico normal o con osteopenia.
9. No encontramos correlaciones entre los valores de TSH o T4 libre con la densidad mineral ósea ni con el TBS. La DMO en el tercio distal de radio correlacionó negativamente con la edad mientras que el peso y el IMC correlacionó positivamente con la DMO en todas las localizaciones. La osteocalcina y el betacrosslaps correlacionaron negativamente con la DMO de todas las localizaciones. El TBS correlacionó negativamente con la edad, el peso, el IMC y la PTH. Estos hallazgos confirman el efecto protector del peso sobre la DMO y sugieren un efecto negativo sobre el TBS.

10. El 19.41% (n=33) de las pacientes sufrió alguna fractura durante los años de seguimiento. Las fracturas fueron más prevalentes en el grupo de postmenopáusicas frente a premenopáusicas y en el grupo sin hipoPTH frente al grupo con hipoPTH. Al finalizar el estudio no se encontraron diferencias entre las DMO y TBS de los grupos con y sin fractura ni siquiera cuando se tuvo en cuenta los grados de supresión de TSH. Tampoco detectamos diferencias en los marcadores de remodelado óseo entre los grupos con y sin fracturas.
11. En el grupo de pacientes con CDT sin fracturas la osteocalcina sérica fue significativamente mayor en el grupo de suprimidas (supresión fuerte + moderada) frente al grupo sin supresión indicando activación del remodelado óseo posiblemente a través de la frenado de la TSH.

## **IX. BIBLIOGRAFIA**

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2015 Jan-Feb;65(1):5-29.
2. Chen AY, Jemal A, Ward EM. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988-2005. *Cancer*. 2009 Aug 15; 115(16):3801-7.
3. Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014 Apr; 140(4):317-22.
4. Richards M, Wang Tracy, Sosa JA. Surgical anatomy of the thyroid gland. Uptodate [internet].2015. [citado 2 de Septiembre de 2015]. Disponible en:<http://www.uptodate.com/>
5. Schneider AB, Sarne DH. Long-term risks for cancer and other neoplasms after exposure to radiation. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2005 Dec;1(2):82-91.
6. Hemminki K, Eng C, Chen B. Familial risks for nonmedullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*.2005 Oct; 90(10):5747-53.
7. Hwang Y, Lee KE, Park YK, Kim SJ, Kwon H, Park do J, et al. Annual Average Changes in adult Obesity as risk factor for Papillary Thyroid Cancer: A large-Scale Case-Control Study. *Medicine*. 2016 Mar; 95(9):e2893.
8. Boice JD, Lubin JH. Occupational and environmental radiation and cancer. *Cancer Causes Control*. 1997 May;8 (3):309-22.
9. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, Pampana A, Ferrari SM, Barani L, et al. Thyroid cancer in HCV-related chronic hepatitis patients: a case control study. *Thyroid*. 2007 May; 17 (5):447-51.
10. Rossing MA, Voigt LF, Wicklund KG, Daling JR. Reproductive factors and risk of papillary thyroid cancer in women. *Am J Epidemiol*. 2000 Apr 15; 151(8):765-72.
11. Fagin JA. How thyroid tumors start and why it matters: kinase mutants as targets for solid cancer pharmacotherapy. *J Endocrinol*. 2004 Nov; 183(2):249-56.
12. Kondo T, Ezzat S, Asa SL. Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia. *Nat Rev Cancer*. 2006 Apr; 6(4):292-306.
13. Giannini R, Ugolini C, Lupi C, Proietti A, Elisei R, Salvatore G, et al. The heterogeneous distribution of BRAF mutation supports in the independent clonal origin of distinct tumor foci in multifocal papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*.2007 Sep; 92(9):3511-6.
14. Jung CK, Little MP, Lubin JH, Brenner AV, Wells SA, Sigurdson AJ, et al. The increase in thyroid cancer incidence during the last four decades is accompanied

by a high frequency of BRAF mutations and a sharp increase in RAS mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Feb; 99(2):E276-85. Epub 2013 Nov 18.

15. Lloyd RV, Buehler D, Khanafshar E. Papillary thyroid carcinoma variants. *Head Neck Pathol.* 2011 Mar; 5(1):51-6.
16. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016 Jan; 26(1):1-133.
17. Sippel K. Central and lateral compartment lymphadenectomy (neck dissection) for differentiated thyroid cancer. Uptodate [internet]. 2015. [citado 9 Marzo de 2015]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
18. Yoo JY, Stang MT. Current Guidelines for Postoperative Treatment and Follow-up of Well-differentiated Thyroid Cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2016 Jan; 25(1):41-59.
19. Edge SB. American Joint Committee on Cancer 2010. *AJCC Cancer Staging Manual.* Seventh edition. Springer, New York.
20. Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after local thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid.* 2010 Dec; 20(12):1341-9.
21. Adam MA, Thomas S, Youngwirth L, Hyslop T, Reed SD, Scheri RP, et al. Is there a minimum number of thyroidectomies a surgeon should perform to optimize patient outcomes? *Ann Surg.* 2017 Feb; 265(2):402-7.
22. Rodriguez C, Guadalix S, Sánchez R. Hiperparatiroidismo primario e hipoparatiroidismos. *Medicine.* 2012; 11(16):951-60.
23. Wang X, Xing T, Wei T, Zhu J. Completion thyroidectomy and total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer: Comparison and prediction of postoperative hypoparathyroidism. *J Surg Oncol.* 2016 Apr; 113(5):522-5.
24. Chow TL, Choi CY, Chiu AN. Postoperative PTH monitoring of hypocalcemia expedites discharge after thyroidectomy. *Am J Otolaryngol.* 2014 Nov-Dec; 35(6):736-40.
25. Almquist M, Hallgrímsson P, Nordenström E, Bergenfelz A. Prediction of permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *World J Surg.* 2014; 38(10):2613-20.

26. Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, Bouillon R, Clarke BL, Thakker RV, et al. Management of Hypoparathyroidism: Summary Statement and Guidelines. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(16):2273-2283.
27. Manolagas S, Drezner M, Mulder J. Normal skeletal development and regulation bone formation and resorption. Uptodate [internet]. 2016. [citado 6 Mayo 2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
28. Ballester MD, Corcoy R, Riobó P, Salvador J, Cano I. Manual del residente de endocrinología y nutrición de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Madrid: Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición; 2009.
29. Herlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*. 2013;8:136.
30. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltayev N. The Diagnosis of Osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 1994;9(8):1137-41.
31. Adler R. Bisphosphonates and atypical femoral fractures. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2016;23(6):430-434.
32. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, et al. Women's Health Initiative (WHI) investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomised trial. *JAMA*. 2003;290(13):1729-38.
33. Ivanova S, Vasileva L, Ivanova S, Peikova L, Obreshkova D. Osteoporosis: Therapeutic Options. *Folia Med*. 2015;57(3-4):181-90.
34. Chesnut CH, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimon A, Harris S, et al. A randomised trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the PROOF Study Group. *Am J Med*. 2000;109:267-76.
35. An KC. Selective Estrogen Receptor Modulators. *Asian Spine J*. 2016 10(4):787-91.
36. Gogakos AI, Duncan Bassett JH, Williams GR. Thyroid and bone. *Arch Biochem Biophys*. 2010; 503(1):129-36.
37. Bassett JH, Williams GR. The molecular actions of thyroid hormone in bone. *Trends Endocrinol Metab*. 2003;14(8):356-64.
38. Kanatani M, Sugimoto T, Sowa H, Kobayashi T, Kanzawa M, Chihara K. Thyroid hormone stimulates osteoclast differentiation by a mechanism independent of RANKL-RANK interaction. *J Cell Physiol*. 2004;201(1):17-25.

39. Abe E, Marians RC, Yu W, Wu XB, Ando T, Li Y, et al. TSH is a negative regulator of skeletal remodelling. *Cell*. 2003;115(2):151-62.
40. Ma R, Morshed S, Latif R, Zaidi M, Davies TF. The influence of thyroid-stimulating hormone and thyroid-stimulating hormone receptor antibodies on osteoclastogenesis. *Thyroid*. 2011;21(8):897-906.
41. Baqi L, Payer J, Killinger Z, Hruzikova P, Cierny D, Susienkova K, et al. Thyrotropin versus thyroid hormone in regulating bone density and turnover in premenopausal women. *Endocr Regul*. 2010;44(2):57-63.
42. Kim DJ, Khang YH, Koh JM, Shong YK, Kim GS. Low normal TSH levels are associated with low bone mineral density in healthy postmenopausal women. *Clin Endocrinol*. 2006;64(1):86-90.
43. Morris M. The association between serum thyroid-stimulating hormone in its reference range and bone status in postmenopausal American Women. *Bone*. 2007; 40(4):1128-34.
44. Hwangbo Y, Kim JH, Kim SW, Park YJ, Park DJ, Kim SY, et al. High-normal free thyroxine levels are associated with low trabecular bone scores in euthyroid postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2016; 27(2):457-62.
45. Kung AW, Pun KK. Bone mineral density en premenopausal women receiving long-term physiological doses of levothyroxine. *JAMA*. 1999; 265(20):2688-91.
46. Schneider DL, Barrett-Connor EL, Morton DJ. Thyroid hormone use and bone mineral density in elderly women. Effects of estrogen. *JAMA*. 1994; 271(16):1245-9.
47. Pedrera-Zamorano JD, Roncero-Martín R, Calderón-García JF, Santos-Vivas M, Vera V, Martínez-Alvárez M, et al. Treatment of subclinical hypothyroidism does not affect bone mass as determined by dual-energy X-ray absorptiometry, peripheral quantitative computed tomography and quantitative bone ultrasound in Spanish women. *Arch Med Sci*. 2015; 11(5):1008-1014.
48. Karimifar M, Esmaili F, Salari A, Kachuei A, Faragzadegan Z, Karimifar M. Effects of levothyroxine and thyroid stimulating hormone on patients with primary hypothyroidism. *J Res Pharm Pract*. 2014; 3(3): 83-7.
49. Blum MR, Bauer DC, Collet TH, Fink HA, Cappola AR, da Costa BR, et al. Subclinical thyroid dysfunction and fracture risk: a meta-analysis. *JAMA*. 2015; 313(20):2055-65.
50. Saller T, Ahabab S, Saglam ZA, Keskek SO, Kurnaz S. Endogenous subclinical hyperthyroidism may not lead to bone loss in premenopausal women. *Hippokratia*. 2014; 18(3):240-4.
51. Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism, bone mineral, fracture risk a meta-analysis. *Thyroid*. 2003; 13(6): 585-593.

52. Gorka J, Taylor-Gjevre RM, Arnason T. Metabolic and clinical consequences of hyperthyroidism on bone density. *Int J Endocrinol*. 2013:638727.
53. Vázquez C, de Cos A, Calvo C, Nomdedeu C. *Obesidad: Manual teórico-Práctico*. 1ª ed. Madrid: Ediciones Díaz de Santos; 2011. p. 468-473.
54. Porthuaud L, Carceller P, Hans D. Correlations between grey-level variations in 2D projection images (TBS) and 3D microarchitecture: applications in the study of human trabecular bone microarchitecture. *Bone*. 2008; 42(4):775-87.
55. Silva BC, Leslie WD, Resch H, Lamy O, Lesnyak O, Binkley N, et al. Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. *J Bone Miner Res*. 2014; 29(3):518-30.
56. Briot K, Paternotte S, Kolta S, Eastell R, Reid DM, Felsenberg D, et al. Added value of trabecular bone score to bone mineral density for prediction of osteoporotic fractures in postmenopausal women: the OPUS study. *Bone*. 2013; 57(1): 232-6.
57. Kim CW, Hong S, Oh SH, Lee JJ, Han JY, Hong S, et al. Change of bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in patients on suppressive levothyroxine therapy for differentiated thyroid carcinoma. *J Bone Metab*. 2015; 22(3):135-141.
58. Mazokopakis EE, Starakis IK, Papadomanolaki MG, Batistakis AG, Papadakis JA. Changes of bone mineral density in pre-menopausal women with differentiated thyroid cancer receiving L-Thyroxine suppressive therapy. *Curr Med Res Opin*. 2006; 22(7):1369-73.
59. De Melo T, Montalli da Assumpcao LV, De oliveira A, Zantut-Wittmann DE. Low BMI and low TSH value as risk factors related to lower bone mineral density in postmenopausal women under levothyroxine therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid Res*. 2015; 8:7.
60. Hawkins F, Rigopoulou D, Papapietro K, Lopez MB. Spinal bone mass alter long-term treatment with L-Thyroxine in postmenopausal women with thyroid cancer and chronic lymphocytic tiroiditis. *Calcif Tissue Int*. 1994; 54(1):16-9.
61. Heijckmann AC, Huijberts MS, Geusens P, de Vries J, Menheere PP, Wolffenbuttel BH. Hip bone mineral density, bone turn over and risk of fracture in patients on long-term suppressive L-Thyroxine therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol*. 2005; 153(1):23-9.
62. López MB, Hawkins F, Rigopoulou D, Martinez G, Jodar E, Estenoz J, et al. Factores de riesgo y densidad mineral ósea en mujeres en tratamiento prolongado con levotiroxina. *Med Clin*. 1999; 112(3):85-9.
63. Jodar E, López B, García L, Rigopoulou D, Martínez G, Hawkins F. Bone Changes in pre and postmenopausal women with thyroid cancer and levothyroxine



therapy: Evolution of axial and appendicular bone mass. *Osteoporos Int.*1998;8(4): 311-6.

64. Reverter JL, Holgado S, Alonso N, Salinas I, Granada ML, Sanmartí A. Lack of deleterious effect on bone mineral density of long-term thyroxine suppressive therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Endoc Relat Cancer.*2005; 12(4):973-81.
65. Moon JH, Jung KY, Kim KM, Choi SH, Lim S, Park YJ, et al. The effect of thyroid stimulating hormone suppressive therapy on bone geometry in the hip area of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Bone.*2016; 83:104-10.
66. Franklyn JA, Betteridge J, Daykin J, Holder R, Oates GD, Parle JV, et al. Long-term thyroxine treatment and bone mineral density. *Lancet.*1992; 340: 9-13.
67. Eftekhari M, Asadollahi A, Beiki D, Izadyar S, Gholamrezanezhad A, Assadi M, et al. The long term effect of levothyroxine on bone mineral density in patients with well differentiated thyroid carcinoma after treatment. *Hell J Nucl Med.*2008; 11(3): 160-3.
68. Lee MY, Park JH, Bae KS, Jee YG, Ko AN, Han YJ, et al. Bone mineral density and bone turnover markers in patients on long-term suppressive levothyroxine therapy for differentiated thyroid cancer. *Ann Surg Treat Res.*2014; 86(2):55-60.
69. Sugitani I, Fujimoto Y. Effect of postoperative thyrotropin suppressive therapy on bone mineral density in patients with papillary thyroid carcinoma: A prospective controlled study. *Surgery.*2011;150 (6):1250-7.
70. Moon JH, Kim KM, Oh TJ, Choi SH, Lim S, Park YJ, et al. The effect of TSH-suppression on vertebral trabecular bone scores in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* doi 10.1210/jc.2016-2740. Epub 2016 Oct 18.
71. Sajjjananont T, Rajchadara S, Sriassawaamorn N, Panichkul S. The comparative study of bone mineral density between premenopausal women receiving lon term suppressive doses of levothyroxine for well-differentiated thyroid cancer with healthy premenopausal women. *J Med Assoc Thai.* 2005;88 (Suppl 3):S71-6.
72. Chen CH, Chen JF, Yang BY, Liu RT, Tung SC, Chien WY, et al. Bone mineral density in women receiving thyroxine suppressive therapy for differentiated thyroid carcinoma. *J Formos Med Assoc.* 2004;103(6):442-7.
73. Fujiyama K, Kiriyaama T, Ito M, Kimura H, Ashizawa K, Tsuruta M, et al. Suppressive doses of thyroxine do not accelerate age-related bone loss in late postmenopausal women. *Thyroid.*1995;5(1):13-7.
74. Kim MK, Yun KJ, Kim MH, Lim DJ, Kwon HS, Song KH, et al. The effects of thyrotropin-suppressing therapy on bone metabolism in patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Bone.* 2015; 71:101-5.

75. Kung AW, Lorentz T, Tam SC. Thyroxine suppressive therapy decreases bone mineral density in postmenopausal women. *Clin Endocrinol*.1993; 39 (5):535-40.
76. Schneider R, Schneider M, Reiners C, Schneider P. Effects of levothyroxine on bone mineral density, muscle force, and bone turnover markers: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*.2012;97(11):3926-34.
77. Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Sadowski L, Sahyoun N, Tannenbaum S. A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. *N Engl J Med*.1990; 323(13):878-83.
78. Reid IR, Ames RW, Evans MC, Gamble GD, Sharpe SJ. Effect of calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women. *N Engl J Med*.1993; 3:328(7)-460-4.

**X. COMUNICACIONES A CONGRESOS Y PUBLICACIÓN EN REVISTA**

## 10. COMUNICACIONES A CONGRESOS Y PUBLICACIONES EN REVISTA

Este trabajo ha dado lugar a las siguientes comunicaciones a congresos como primer autor:

- *“Study of very long term L-Thyroxine suppressive therapy in postmenopausal women with differentiated thyroid cancer. Effect on bone mineral density and bone turnover markers”*. M.L. De Mingo, G. Martínez, S. Guadalix, G. Allo, F. Hawkins. 35<sup>th</sup> American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) Annual Meeting. Baltimore. Maryland. USA. Octubre 2013.
- *“Estudio a largo plazo de la terapia supresora con levotiroxina en mujeres postmenopáusicas con cáncer diferenciado de tiroides: efecto sobre la densidad mineral ósea y los marcadores de remodelado óseo”*. M.L. De Mingo Domínguez, G. Martínez Díaz-Guerra, S. Guadalix Iglesias, G. Allo Miguel, M. Aramendi, F. Hawkins Carranza. XVIII Congreso Sociedad Española de Investigación Ósea y del metabolismo mineral (SEIOMM). Tarragona. Noviembre 2013.
- *“Bone mineral density and bone turnover markers in patients with thyroid cancer and LT4 suppressive therapy after 25 years of follow up”*. M.L. De Mingo Domínguez, S. Guadalix Iglesias, B. López Álvarez, G. Martínez Díaz-Guerra, F. Hawkins Carranza. 41<sup>st</sup> European Calcified Tissue Society (ECTS). Prague, Czech Republic. Mayo 2014.
- *“Evolución de la densidad mineral ósea y microarquitectura trabecular a largo plazo en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides en tratamiento supresor con levotiroxina”*. M.L. De Mingo, S. Guadalix, C. Martín-Arriscado, M.A. Salas, G. Martínez, F. Hawkins. XXI Congreso Sociedad Española de Investigación Ósea y del metabolismo mineral (SEIOMM). Gran Canaria. Octubre 2016.
- *“Evolución de la densidad mineral ósea y microarquitectura trabecular a largo plazo en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides en tratamiento supresor con levotiroxina”*. M.L. De Mingo, S. Guadalix, C. Martín-Arriscado, M.A. Salas, G. Martínez, F. Hawkins. 58 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN). Málaga. Octubre 2016.

### **Publicación en revista:**

*“Hormonas tiroideas, TSH, Cáncer de Tiroides y el Esqueleto en Mujeres pre y postmenopáusicas”*. Federico Hawkins Carranza, Sonsoles Guadalix Iglesias, María Luísa de Mingo Domínguez. Pendiente de publicar en la Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM).



